

KOHLE - HÄMOPERFUSION

**Experimentelle und klinische Untersuchungen
zur Anwendung bei
Knollenblätterpilzvergiftung
und Leberkoma**

Dr. Olaf Bartels

19 76 № 4 3 5



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548424_0021

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

KOHLE - HÄMOPERFUSION

Experimentelle und klinische Untersuchungen
zur Anwendung bei
Knollenblätterpilzvergiftung
und Leberkoma

Habilitationsschrift
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Dr. Olaf Bartels

1976

Das Institut für
die Geschichte der
Medizin

KOHL - HAMOPERFUSION

Experimentelle und klinische Untersuchungen
zur Anwendung der
Kohlendioxidperfusion
und Lebertransfusion

Herausgegeben von
Dr. med. habil. Dr. phil.
Dr. phil. habil. Dr. phil. habil.
Dr. phil. habil. Dr. phil. habil.



Tag der Habilitation : 11. November 1976

Dr. phil. habil. Dr. phil. habil.

I N H A L T

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	
1.1.	Historischer Überblick	1
1.2.	Fragestellung	3
2.	<u>Experimentelle Untersuchungen</u>	
2.1.	<u>Material</u>	
2.1.1.	Kohlepatrone	4
2.1.2.	Hämoperfusionsgerät	4
2.1.3.	Tiere	4
2.1.4.	Knollenblätterpilze	4
2.1.5.	Proteinlösung	4
2.1.6.	Blutkonserven	5
2.1.7.	Hormone	5
2.2.	<u>Versuchsanordnung</u>	5
2.3.	<u>Untersuchungen</u>	
2.3.1.	Zur KohleadSORPTION von Knollen- blätterpilzextrakt	6
2.3.1.1.	Perfusionsversuch in Aqua dest.	6
2.3.1.2.	Perfusionsversuch in Plasma - proteinlösung	7
2.3.2.	Serum- bzw. Plasmauntersuchungen während Hämoperfusion	11
2.4.	<u>Ergebnisse</u>	
2.4.1.	Nach Kohleperfusion von Knollen- blätterpilzextrakt in Aqua dest. und in Plasmaproteinlösung	12
2.4.2.	Ergebnisse nach Kohleperfusion von Humanblut	15
2.5.	<u>Diskussion</u>	
2.5.1.	Kohleperfusion von Knollenblätter- pilzextrakt	24
2.5.2.	Kohleperfusion von Humanblut	26
2.5.2.1.	Hormone	26
2.5.2.2.	Cholesterin, Neutralfett	32

	Seite
2.5.2.3. Eiweiß	32
2.5.2.4. Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin	32
2.5.2.5. Glukose, Bilirubin	33
2.5.2.6. Elektrolyte, Eisen	34
3. <u>Klinische Anwendung</u>	
3.1. Technik der Hämo-perfusion	35
3.2. Untersuchungen	37
3.3. Kasuistik	
3.3.1. <u>Krankheitsverlauf und Ergebnisse</u>	37
3,3,2. <u>Diskussion</u>	69
3.3.2.1. Endogenes Leberkoma	70
3.3.2.2. Exogenes Leberkoma	72
3.3.2.3. Nebenwirkungen der Hämo-perfusion	75
4. <u>Indikationen der Kohle-Hämo-perfusion</u>	80
5. <u>Zusammenfassung</u>	83
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	86

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

In der ärztlichen Praxis ist Carbo medicinalis bekannt als Adsorbens bei Vergiftungen. Angeblich beschrieb LOWITZ 1791 erstmals die adsorbierende Fähigkeit der Kohle(4). Anfang des 19. Jahrhunderts experimentierte BERTRAUD mit Kohle bei Arsenikvergiftung(18). 1830 überlebte der französische Apotheker TOUERY im Selbstversuch die Einnahme einer tödlichen Dosis Strychnin zusammen mit 15 g Holzkohle (46). 1834 berichtete der Amerikaner HORT über die Behandlung einer Quecksilbersalzvergiftung mit Holzkohle (4). Der Engländer GARROD (1846), der Amerikaner RAND (1848) und der Franzose MARTIN (1886) führten tierexperimentelle Untersuchungen zur Entgiftung mit Kohle durch (68,109,125). 1908 wies LICHTWITZ auf die therapeutischen Möglichkeiten von Kohlemehl hin (104). Auf Grund zahlreicher Publikationen in den folgenden Jahren fand Medizinalkohle eine breite Anwendung als Universaladsorbens bei oralen Vergiftungen aller Art(3,12,78,90,106,124,145,160). Kohle wurde sogar bei Darminfekten zur Bekämpfung der Diarrhoen und der Flatulenz eingesetzt, allerdings wenig erfolgreich. Systematische Untersuchungen zur Pharmakologie aktivierter Holzkohle wurden von ANDERSEN 1945 - 1948 durchgeführt (4, 5,6,7).

Inzwischen gehört die Applikation von Aktivkohle zum festen Bestandteil der Therapie von Ingestionsvergiftungen(45,89, 120). "Aktivierte" Kohle bedeutet Kohle mit sehr großer adsorbierender Oberfläche(80). Zur Herstellung der Aktivkohle aus mineralischem, tierischem oder pflanzlichem Material wurde eine Vielzahl von industriellen Verfahren entwickelt. Zum Beispiel waren 1963 in den USA mehr als 1000 Patente zur Kohleaktivierung angemeldet (89). Das Herstellungsverfahren beeinflusst Kapazität und Adsorptionsgeschwindigkeit der Kohle (85).

An der Universität Athen wurde erstmals von YATZIDIS seit 1962 Kohle zur Blutentgiftung eingesetzt. 1964 berichtete YATZIDIS über 20 Hämoperfusionen bei Patienten mit Urämie (172).

DUNEA und KOLFF bestätigten 1965 günstige Erfahrungen mit Hämo-perfusion bei Nierenversagen (55). YATZIDIS behandelte auch als erster zwei Barbituratvergiftungen erfolgreich mit Hämo-perfusion (173). Erfahrungsberichte über Kohle-Hämo-perfusion bei Vergiftungen folgten(49,50,53,79,110,134) aus Schweden,England und Amerika.

Infolge der rauhen,schotterartigen Kohleoberfläche traten während der Hämo-perfusion Nebenwirkungen auf: Kohlemikro-embolien,extreme Leukozyten- und Thrombozytenverluste und Abfall des Fibrinogens. Es wurden verschiedene Arten der Beschichtung von Kohlegranula entwickelt und zunächst im Tierversuch erprobt: In Kanada von CHANG (Nylon 1966, Heparin-Cellulosenitrat 1967,ACAC 1969), in den USA von ROSENBAUM (Celluloseacetat 1968), von ANDRADE (poly-HEMA 1971),von DAVIS (HEC 1974) und PLOTZ (Agarose-HSA 1974), in England seit 1972 von FUNNIMORE et.al., R.WILLIAMS et al. und R.GOULDING et al.(poly-HEMA,Acrylpolymere)(8,9,29,61,121, 48,168) .

Hämo-perfusionen durch Säulen beschichteter Aktivkohle zeigten eine bessere Verträglichkeit (Biokompatibilität) und wurden seit 1970 zunächst bei Niereninsuffizienz und später erfolgreich bei Schlafmittelvergiftungen eingesetzt (30,31,33,39, 71,152).

1958 berichtete erstmals der Japaner KIMOTO über den Einsatz von Austauschharz zur Ammoniak-Entgiftung im Tierversuch und bei einem Patienten mit Leberversagen im Rahmen einer gekreuzten Hetero-Hämodialyse zwischen Hunden und Mensch (94) . Berichte aus den USA, aus England und Deutschland über die Elimination von Ammoniak,Bilirubin,Gallensalzen und Phenolen mittels Hämo-perfusion durch Kunstharz- und Kohlesäulen folgten(11,49,118,121,129,136,170).

CHANG setzte als erster die Hämo-perfusion durch ACAC-beschichtete Holzkohle (albumin-collodion-coated-activated-charcoal) bei akutem Leberversagen ein: 1972 bei einer 50-jährigen Frau mit akuter Alkoholhepatitis (34) und 1973 bei zwei Patienten mit akuter fulminanter Hepatitis(40). Ein Patient überlebte.

Zur gleichen Zeit setzte die Arbeitsgruppe um WILLIAMS in London die Hämoperfusion durch beschichtete Holzkohle bei akutem Leberversagen infolge Vergiftungen und Virus-Hepatitis ein. Von 37 überlebten 14 Patienten (70,72, 157) .

1.2. Fragestellung

Auf Grund dieser ersten günstigen Erfahrungen mit Hämoperfusion bei akutem Leberversagen interessierten uns folgende Untersuchungen:

- a) Nach erfolgreicher Behandlung von Knollenblätterpilzvergiftungen mit Hilfe der von uns erstmals schon frühzeitig im Stadium II des Leberkomas eingesetzten Hämoperfusion (14) wollten wir experimentell die Pilzgift-Elimination der Kohle-Hämoperfusion überprüfen.
- b) Auf Grund der guten Kohle-Clearance von Substanzen mit mittlerem Molekulargewicht zwischen 200 - 2000 ist die Adsorption von biologisch wirksamen Stoffen dieser Größenordnung zu erwarten. Bisher wurden Messungen dieser Art bei Hämoperfusionen nicht ausgeführt (117). Wir untersuchten in vitro und bei Patienten die Plasmakonzentrationen von Aldosteron, Cortisol, Insulin und Schilddrüsenhormonen während der Hämoperfusion.
- c) Bisher war die Hämoperfusion nur bei akutem Leberversagen infolge Vergiftung oder Hepatitis eingesetzt worden. Wir wollten überprüfen, ob der Verlauf des Coma hepaticum bei Leberzirrhosen durch Hämoperfusion günstig zu beeinflussen ist.

2. In-vitro-Untersuchungen

2.1. Material

2.1.1. Kohlepatrone

Wir benutzten die von der englischen Firma Smith & Nephew Ltd. Gilston Park Harlow/Essex entwickelte Kohlepatrone (61, 150, 154). Die Patrone enthält 300 g Kohlegranulat, welches aus Kokosnußschalen hergestellt wurde. Die Kohleteilchen haben einen Durchmesser von 0,5 - 2 mm (Abb.1) und sind mit Polyacrylhydrogel beschichtet. Die Beschichtung (Dicke etwa 5 μ m) macht 2 % des Kohlegewichtes aus. An den Enden der Patrone ist ein Nylonfilter angebracht, welches Teilchen größer als 600 Mikrometer zurückhält.

2.1.2. Hämoperfusionsgerät

Das Gerät (PE 751 Firma Dr. Fresenius) enthält eine 3-Rollenpumpe mit Anzeige des Blutflusses, einen Druckkissenschalter zur Überwachung des arteriellen Blutzulaufes, einen Luftdetektor zur photoelektrischen Überwachung des venösen Blutschlauches und zwei Manometer zur Kontrolle des arteriellen und venösen Druckes im Schlauchsystem vor und hinter der Kohlepatrone.

2.1.3. Tiere

85 weibliche Mäuse (20-30 g), Stamm NMRI, Bäumler in Wolf-ratshausen. Futter Altromin R Standardkost, Wasser ad libitum.

2.1.4. Knollenblätterpilze

Die Pilze (*Amanita phalloides*) wurden in der Umgebung von Würzburg gesammelt, mechanisch gereinigt, in Stücke geschnitten, gefriergetrocknet, zu feinem Pulver gemahlen und bis zur Verwendung in Schliff-Flaschen aufbewahrt. 1 g Trockenpulver entsprach 19,4 g Frischpilz.

2.1.5. Proteinlösung

4 % Humanplasma-Proteinlösung (Hyland) in physiologischer Kochsalzlösung. Zusammensetzung zu 90 Relativprozent Albumin, der Rest alpha- und β -Globuline etwa zu gleichen Teilen.

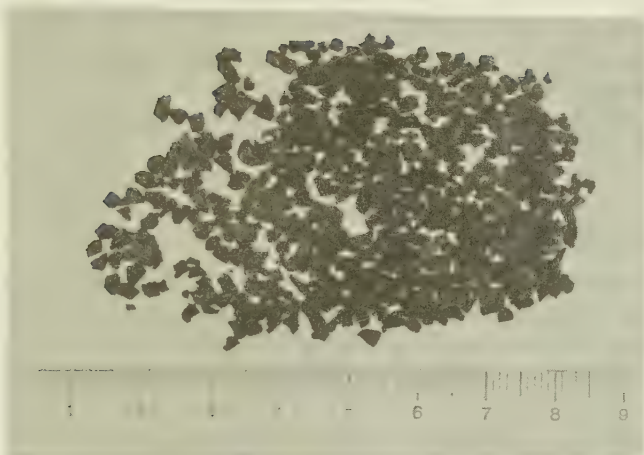


Abb.1 : Kohlegranulat, Durchmesser 0,5-2 mm.
Inhalt einer Patrone 300 g.
Die Acrylbeschichtung beträgt 2%
des Kohlegewichtes.

2.1.6. Blutkonserven

Zur Aufnahme von Frischblut wurden 500 ml-Blutkonservenbehälter mit 100 ml ACD-Adenin-Guanosin-Stabilisator benutzt .

2.1.7. Hormone

Aldocorten^R der Firma Ciba, 1 ml enthält 0,5 mg d-Aldosteron.

Hydrocortison^R der Firma Hoechst, 1 ml enthält 5 mg Hydrocortison in 50% Äthylalkohol.

Insulin-Hoechst^R , 1 ml enthält 40 IE Altinsulin.

2.2. Versuchsanordnung

Zur Prüfung der Kohleadsorption von Knollenblätterpilzgesamtextrakt wurde als Perfusionslösung 4% Plasmaproteinlösung, zur Prüfung der Kohleadsorption von Hormonen und verschiedener Serumparameter jeweils frisch entnommenes Humanblut benutzt.

In Anlehnung an die von CHANG (29,38), von BARAKAT (11) und DEDRIK (51) angegebene Versuchsanordnung wurde die Probeflüssigkeit in ein Schlauchsystem infundiert und über das Perfusionsgerät durch die Kohle mit einer Flußgeschwindigkeit (flow) von 200 ml/min bei Zimmertemperatur hindurchgepumpt. Das zirkulierende Volumen betrug 500-650 ml. Ein Flow von 200/min hat eine optimale Biokompatibilität mit ausreichend hoher Clearance(38,51) . Es wurden Proben jeweils vor Hämoperfusionsbeginn, nach 3-5 min Hämoperfusion, nach 15 min , nach 30 min, nach 60 min, 120 min und nach 240 min Hämoperfusion entnommen. Im Verlauf von 3 Hämoperfusionen wurden Blutproben vor und hinter der Kohlepatrone zum gleichen Zeitpunkt zur Clearance-Bestimmung entnommen. Die Entnahme der Proben (20-40 ml) erfolgte derart, daß das Volumen samt dem zugehörigen Schlauchteil aus dem Kreislauf entfernt wurde. Während der Entnahme wurde das Rezirkulationssystem für etwa 2 min zum Stillstand gebracht.

Bei 2 Perfusionsversuchen wurden Aldosteron, Cortisol und

Insulin dem Blut 15 min vor Anschluß an die Patrone zugemischt. Bei 4 Perfusionsversuchen wurden keine Substanzen zugemischt. Es wurde hier der Verlust der natürlich im Blut vorhandenen Substrate gemessen.

2.3. Untersuchungen

2.3.1. Zur Kohleadsorption von knollenblätterpilzgesamt-extrakt +

Portionen von 10 g Pilzpulver wurden in Anlehnung an die Methode von WIELAND (163) mit 500 ml 50%igem Methanol 3 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Rühren extrahiert, abzentrifugiert und der Rückstand nochmals 12 Stunden lang mit 500 ml Methanol 50% nachextrahiert.

Die vereinigten Extrakte wurden nach dem Zentrifugieren auf einer Sinterglasfritte abgenutscht, am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von 40 ml konzentriert und zweimal mit dem 5-fachen Überschuß von Methanol bei minus 15°C gefällt. Die überwiegend aus Salzen bestehenden Niederschläge wurden abzentrifugiert, der Überstand am Rotationsverdampfer konzentriert und lyophilisiert. 20 g Pilzpulver lieferten 5,6 g trockenen Extrakt (1g Extrakt = 3,6 g Pilzpulver). Die intravenöse LD₅₀ wurde an insgesamt 40 weiblichen Mäusen bestimmt. Hierzu wurden steigende Extraktmengen (Tabelle 1) in einem konstanten Volumen von 0,1 ml 0,85% Kochsalzlösung/10g Körpergewicht 5 Gruppen von je 8 Tieren innerhalb von 30 Sekunden in die Schwanzvene injiziert. Die Tiere wurden eine Woche lang beobachtet. Die statistische Berechnung der Resultate erfolgte nach der Methode von LITCHFIELD und WILCOXON (103). Die LD₅₀ des Extraktes lag bei 75 mg/kg (60,5-93,0 mg/kg) Körpergewicht (mit 19/20 Wahrscheinlichkeit).

2.3.1.1. Perfusionsversuch in Aqua dest.

2,5 g Extrakt wurden in 500 ml Aqua dest. gelöst. Zur Verhinderung der bakteriellen Kontamination wurde 2% Butanol zugesetzt. Die Extraktmenge entsprach 173,2 g Frischpilz, damit einer Menge, die ein Erwachsener essen könnte.

+ Die Untersuchung erfolgte mit Unterstützung von Frau Priv. Doz. Dr. R. Seeger, Toxikolog. Institut, Univ. Würzburg

Tab.1: Toxizitätsprüfung von Knollenblätterpilzextrakt an der Maus (i.v.)

Dosis mg/kg	tot/ getestete	beobachtete % tot	erwartete % tot
50	1/8	12,5	11,5
75	4/8	50	54
100	7/8	87,5	84
150	8/8	corr. 99,7	99
200	8/8	corr. 99,91	99,94

Anzahl der Dosen:5

Statistische Berechnung

Anzahl der Tiere: 40

nach (103)

Die Kohlepatrone wurde 30 min lang mit Aqua dest. weitgehend von Kochsalz freigespült(Flow 200 ml/min). Anschließend wurde der Extrakt insgesamt 4 Stunden lang durch die Kohle perfundiert.Dabei wurde der Extrakt mit weiteren 150 ml Aqua dest. aus dem System verdünnt(1 ml= 3,8 mg Extrakt) .

Die Toxizität an Mäusen wurde intravenös geprüft,wie oben beschrieben, mit den Proben Nr.1 -entnommen 4 min nach Beginn der Kohleperfusion- , mit Nr.2 -entnommen nach 15 min Perfusion- , mit Nr.6 -entnommen nach 4 Stunden Perfusion.

Nach Lyophilisierung der Proben (Tab.2) wurden jeweils 150 mg/kg Extrakt (LD₉₉ des Ausgangsmaterials) 9 Mäusen injiziert.

2.3.1.2. Perfusionsversuch in 4% Plasmaproteinlösung

2 g Knollenblätterpilzextrakt der gleichen Charge wie unter 2.3.1. beschrieben wurden in 400 ml Plasmaproteinlösung 4% gelöst, 1 Stunde lang gleichmäßig durch Rühren verteilt und anschließend 30 min lang auf 37°C im Brutschrank erwärmt.

Tab. 2: Material nach Kohleperfusion von Pilzextrakt in Aqua dest.

Entnahmezeit(min)	Probe (ml)	Gewicht (mg)	Sollwert (mg)	% Wieder-gewinnung
4'HP	48	36,8	184,6	19,9
15'HP	50	41,3	192,3	21,5
30'HP	52	34,2	200,0	17,1
60'HP	50	33,7	192,3	17,5
120'HP	52	35,8	200,0	17,9
240'HP	320	155,3	1230,7	12,6

HP = Kohleperfusion

$$17,75 \pm 1,23$$

$$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$$

Aus dem Perfusionssystem kamen 120 ml 0,9% NaCl-Lösung hinzu. 1 ml der rezirkulierenden Lösung enthielt wiederum 3,8 mg Extrakt. Dieser Extrakt in Proteinlösung wurde 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur durch die Kohle perfundiert(Flow=200 ml/min). Proben wurden nach 4 min, nach 15 min, nach 30 min und nach 120 min entnommen(Tab.3). Der Farbstoff verschwand nach 15 - 30 min.

Tab. 3: Material nach Kohleperfusion von Pilzextrakt in Plasmaproteinlösung

Entnahmezeit(min)	Probe (ml)	Gewicht(trocken) (g)	Sollwert(Gift) (mg)
4'HP	40	1,8	153,8
15'HP	40	1,3	153,8
30'HP	40	1,3	153,8
120'HP	40	1,2	153,8

HP = Kohleperfusion

Für den Kontrollversuch wurden 100 ml 4%ige Plasmaproteinlösung mit 500 mg Pilzextrakt und 30 ml 0,9% Kochsalzlösung 30 min lang bei 37°C inkubiert und anschließend lyophilisiert. Es wurden 4,97 g Trockensubstanz erhalten.

Die Trockensubstanz wurde mit dem 50-fachen Volumen analysereinem Methanol (Fa. Merck) 2 Stunden lang unter ständigem Rühren auf einem Magnetrührer extrahiert, abzentrifugiert und der Rückstand nochmals mit dem gleichen Volumen Methanol nachextrahiert. Die beiden Methanolüberstände wurden vereinigt, abgenutscht, das Methanol am Rotationsverdampfer weitgehend abgedampft, das Material in Wasser überführt und am Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen eingeengt und lyophilisiert. Da das lyophilisierte Material mit 1,42 g etwa das 3-fache des eingesetzten Giftes wog, mußte viel Salz mitextrahiert worden sein.

Daher wurde das lyophilisierte Material in 20 ml Aqua dest. aufgenommen und zweimal mit dem 5-fachen Volumen Methanol bei minus 15°C gefällt. Die Salzniederschläge wurden abzentrifugiert, die vereinigten Überstände konzentriert und erneut lyophilisiert. Es wurden jetzt 910 mg Trockensubstanz erhalten, also immer noch das 1,82-fache der eingesetzten Giftmenge, so daß die Hälfte des Materials aus Salz bestehen mußte.

Dieses Material wurde in Aqua bidest. gelöst an 20 Mäusen auf intravenöse Toxizität geprüft (Tab.4).

Die LD₅₀ lag bei 246 (184-327) mg/kg, korrigiert für den Kochsalzanteil. Da die LD₅₀ des Ausgangsmaterials 75 mg/kg betragen hatte, lieferte die Extraktion des plasmabehandelten Giftes eine Ausbeute von 30% .

Um auszuschließen, daß die Kochsalzbeimischung an der Toxizität des Materials beteiligt war, wurden zwei Kochsalzdosen unter gleichen Bedingungen Mäusen intravenös gespritzt. Alle Tiere überlebten, wobei die höhere Dosis über der höchsten verabreichten Giftdosis lag (Tab.5) .

Tab. 4: Toxizitätsprüfung des mit Plasmaprotein inkubierten, mit Methanol extrahierten Ausgangsmaterials (500 mg Pilzextrakt und 30 ml 0,9% NaCl)

Dosis entsprechend mg/kg Aus - gangsmaterial	verabreichte Gewichtsmenge (mg)	tot/ getestet	beob. % tot	erwartet % tot
150	273	1/8	12,5	8
200	364	1/8	12,5	27,5
300	546	3/4	75	71

$LD_{50} = 246$ (184-327) mg/kg mit 19/20 Wahrscheinlichkeit
(korrigiert für NaCl)

Statistische Berechnung nach (103)

Tab. 5: Toxizitätsprüfung von Kochsalz an Mäusen

Dosis NaCl (mg/kg)	tot/getestet
364	0/4
728	0/4

Die Probe der Plasmaproteinlösung, die 4 min nach Beginn der Kohleperfusion abgenommen worden war, wurde in gleicher Weise wie das Kontrollmaterial zweimal mit Methanol extrahiert und die Überstände nach Konzentrierung am Rotationsverdampfer lyophilisiert.

Es wurden 0,32 g Trockensubstanz erhalten, damit mehr als die eingesetzte Giftmenge von 153,8 mg/40 ml Plasmaproteinlösung. Deshalb wurde die Trockensubstanz ebenso wie das Kontrollmaterial behandelt und in Aqua dest. (10 ml) aufgenommen, anschließend zweimal mit dem 5-fachen Volumen Methanol bei minus 15°C gefällt. Die Überstände ergaben nach dem Lyophilisieren 0,25 g Trockensubstanz, also das 1,62-fache der eingesetzten Giftmenge. Dieses Material

wurde auf die gleiche Weise wie in 2.3.1. beschrieben auf Toxizität geprüft(Tab.7) .

2.3.2. Serum- bzw. Plasma-Untersuchungen während Hämo-perfusion

Albumin (normal 3,5-5,0g/100 ml, VK=4,6%), Gesamt-Bilirubin (normal 0,1 - 1 mg/100 ml, VK=7,4%), Calcium (normal 4,5 - 5,5 mval/l, VK= 6,8%), Cholesterin (normal 150-300 mg/100 ml, VK=9%), Gesamteiweiß (normal 6 - 8 g pro 100 ml, VK=6,4%), Glukose (normal 70-110 mg/100 ml, VK= 9,6%), Harnsäure (normal 2 - 7 mg/100 ml, VK= 5,6%), Harnstoff (normal = 10 - 20 mg/100 ml, VK= 6,8%), Kalium (normal 3,5 - 5 mval/l, VK= 5,4%), Kreatinin (normal= 0,5 - 1,4 mg/100 ml, VK= 7,4%), Natrium (normal 132 - 145 mval/l, VK= 1,8%), Neutralfett (normal 74-172 mg/100 ml, VK= 18,2%) : Autoanalyser der Firma Technikon (SMAC) .

Elektrophorese: Zellulose-Acetat-Folin-Technik.

Enzymaktivitäten Laktat-Dehydrogenase (LDH normal 95-200 U/l, VK=19,4%) und alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH normal 20 - 140 U/l, VK= 22,4%) kinetisch im UV-Test bei 25°C.

Eisen (normal 60-150 mikrogramm/100 ml, VK=8%) und anorganischer Phosphor (normal 2,5 -4,5 mg/100 ml, VK= 5%) photometrisch. Magnesium (normal 1,4 - 2,1 mg/100 ml, VK = 5,7%) mittels Atomabsorption.

Hämoglobin i.S.(freies Hb normal bis 50 mg/100 ml) photometrisch .

Aldosteron (normal im Liegen 50-130 pg/ml, im Stehen 100- 490 pg/ml, VK= 12,9% im Mittel, 5% bei einer Konzentration von 100 pg/Ansatz) mit Radio-Immunoassay. Cortisol (normal 50-200 ng/ml, VK= 5% im Bereich von 2-8 ng/Ansatz) mit Radio-Assay auf der Basis kompetitiver Proteinbindung.

Insulin (normal 4 - 24 mikro U/ml) mit Radio-Immuno-Assay.

Trijodthyronin (T_3 normal 50 - 190 ng/100 ml, VK = 6,96 % bei einer Konzentration von 117,33 ng/100 ml) mit Radio-Immunoassay.

Thyroxin (T_4 normal 3,3 - 13,3 ng/100 ml, VK = 8,16% bei einer Konzentration von 11,8 ng/100 ml) mit Radio-Assay auf der Basis kompetitiver Proteinbindung.

Einzelheiten zu den hier aufgeführten Methoden siehe bei RICHTERICH (127), RICK (128), JAFFE-BEHRMANN (92) und BERGMAYER (17) .

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem Wilcoxon-Test und nach dem Friedman-Test.

Die Berechnung der Säulen-Clearance erfolgte nach der Formel :

$$C = \frac{E - A}{E} \times F$$

E = Einlaufkonzentration

A = Auslaufkonzentration

F = Durchflußgeschwindigkeit

2.4. Ergebnisse

2.4.1. Nach Kohleperfusion von Knollenblätterpilzextrakt in Aqua dest. und in Plasmaproteinlösung

Tabelle 2 auf Seite 8 zeigt die Ergebnisse nach Kohleperfusion von Pilzextrakt gelöst in Aqua dest.. Schon nach 4 min Perfusion (Flow=200 ml/min) konnten nur noch 19,9 % des Sollwertes der entnommenen Probe gemessen werden. Die durchschnittliche Wiedergewinnung von Pilzextrakt pro entnommener Probe betrug 17,75 % ($s = \pm 3,02$, $s_{\bar{x}} = 1,23$) .

Tabelle 6 auf Seite 13 zeigt die Toxizitätsprüfung des nach 4 min, nach 15 min und nach 240 min Perfusionsdauer entnommenen, in Aqua dest. gelösten Pilzextraktes. Da infolge Perfusion 80 - 87 % des Pilzmaterials entfernt

worden waren, entsprachen die angewandte LD₉₉ tatsächlich der 5-fachen bzw. der 8-fachen LD₉₉ des Ausgangsmaterials. Alle Tiere überlebten. Kein Tier entwickelte eindeutige Krankheitszeichen. Damit war bereits nach 4 min Perfusion die Toxizität des Extraktes auf nicht mehr nachweisbare Werte abgefallen. Eine Substanzmenge, die der 5-fachen LD₉₉ entsprach, wurde vertragen, ohne daß Krankheits - zeichen auftraten .

Tab. 6: Toxizitätsprüfung von kohleperfundiertem Knollenblätterpilzextrakt in Aqua dest.gelöst(9Mäuse)

Material- entnahme	Dosis mg/kg	entsprechend	tot/getestet
4 min HP	150	LD ₉₉ x 5	0/4
15 min HP	150	LD ₉₉ x 5	0/2
240 min HP	150	LD ₉₉ x 5	0/3

HP = Kohleperfusion

Tabelle 7 zeigt die Toxizitätsprüfung des nach 4 min Perfusionsdauer entnommenen Giftmaterials in Plasma-proteinlösung. Eine der LD₇₀ entsprechende Dosis wurde von allen Tieren überlebt (8 Mäuse) . Höhere Dosen konnten aus technischen Gründen (Salzgehalt und Substrat-mangel) nicht verabfolgt werden.

Tab. 7: Toxizitätsprüfung von Pilzextrakt gelöst in Plas-maproteinlösung nach 4 min Kohleperfusion

Dosis mg/kg	entspricht Giftmenge des Ausgangsmaterials	entspricht erwar- teter LD des Kon- trollmaterials	tot/getestet
326	200 mg	LD 28	0/4
489	300 mg	LD 70	0/4

Um einen Anhalt für die Entfernung des Knollenblätterpilzgiftes aus dem Pilzextrakt zu gewinnen, wurde eine Dünnschichtchromatografie von unbehandeltem und von perfundiertem Pilzextrakt durchgeführt.

Zunächst wurde unbehandelter Extrakt an nicht-aktivierten, 15 x 15 cm Kieselgel G-Dünnschichtplatten (Herstellung R. SEEGER, Toxikologisches Institut, Univ. Würzburg) chromatografiert. Als Laufmittel wurde Methyläthylketon-Aceton-Wasser-n-Butanol im Verhältnis 20:6:5:1 verwendet, wie es von BLOCK et al. für die Papierchromatografie von Amanitatoxinen empfohlen wurde (21). Die Platten wurden luftgetrocknet mit Zimtaldehyd (5% in Äthanol) besprüht, anschließend einer Salzsäureatmosphäre ausgesetzt (Methode nach R. SEEGER (140) modifiziert nach WIELAND (163). Zwei Flecken wurden erhalten, die sich mit Zimtaldehyd-Salzsäure violett, also wie Amanitine färbten (163) . Die Nachweisgrenze lag bei 30 mikrogramm Extrakt.

In gleicher Weise wurde Extrakt chromatografiert, der in Aqua dest. kohleperfundiert worden war, und zwar die nach 4 min Perfusion entnommene Probe, nach 15 min und nach 240 min entnommene Probe (Tab. 2, Seite 8).

In 300 mikrogramm der Probe nach 4 min Perfusion waren keine Amanitatoxine nachweisbar, 400 mikrogramm waren auf Amanitatoxine verdächtig, 600 mikrogramm waren eindeutig positiv.

Während der Kohleperfusion war die Toxinkonzentration des Pilzextraktes innerhalb von 4 min auf 5 - 10 % reduziert worden !

Da auch die Gewichtsmenge auf 20 % des Ausgangsmaterials reduziert worden war (Tabelle 2), bedeutet dies eine Toxinreduktion auf insgesamt 1 - 2 % !

In den Proben nach 15 min und nach 240 min Perfusionsdauer waren auch in 600 mikrogramm Substanz keine Amanitatoxine mehr nachweisbar. Unter Berücksichtigung der Gewichtsverluste (Tabelle 2) wurden nach einer Perfusionsdauer von 15 min der Gehalt an Amanitatoxinen auf unter 1 %, nach 4 Stunden auf unter 0,62 % reduziert !

Größere Substratmengen als 600 Mikrogramm waren aus technischen Gründen nicht anwendbar. Entsprechende Versuche mit plasmaprotein behandeltem Extrakt verliefen ergebnislos, da aus dem Plasmaprotein anderes Material mitextrahiert wurde, welches sich mit Zimtaldehyd unspezifisch gelb färbte und die Amanitatoxine überdeckte.

2.4.2. Ergebnisse nach Kohleperfusion von Humanblut

Abbildung 2 zeigt die Aldosteron- und Cortisol-Konzentrationen während 240 min langer rezirkulierender Kohleperfusion von 500 ml frisch entnommenem Humanblut (n=4). Die Aldosteronspiegel fallen steil ab, nach 5 min im Mittel auf 21,7 %, nach 15 min auf 1,3 % vom Ausgangswert. Bei 2 Hämoperfusionen war nach 30 min kein Aldosteron mehr nachweisbar. Hierbei handelte es sich um Blutproben, denen kein Hormon zugemischt wurde. Die Initialclearance nach 3 min Hämoperfusion betrug $153 \pm 0,5$ ml/min (n=3).

Auch die Cortisolspiegel fallen schnell ab, nach 15 min im Mittel auf 44,2%, nach 30 min auf 8,7 %, nach 60 min auf 5,9 % vom Ausgangswert (n=4). Bei 2 Hämoperfusionen war nach 30 min kein Cortisol mehr nachweisbar. Die Initialclearance betrug durchschnittlich $106 \pm 38,4$ ml pro min (n=3).

Abbildung 3 zeigt das Verhalten der Schilddrüsenhormone. Die eingezeichneten Säulen entsprechen der Initialclearance von T_3 und T_4 . Diese betrug für Trijodthyronin $152 \pm 47,3$ ml/min (n=3), für Thyroxin $137,6 \pm 44,9$ ml/min (n = 3). Nach 120 min Perfusion waren keine Hormone mehr nachweisbar.

Abbildung 4 zeigt das Verhalten des Insulinspiegels. Nach 15 min fielen die Insulin-Konzentrationen im Mittel auf 49,5 %, nach 30 min auf 36,4 %, nach 60 min auf 29,9 %, nach 120 min auf 20,1 % vom Ausgangswert ab.

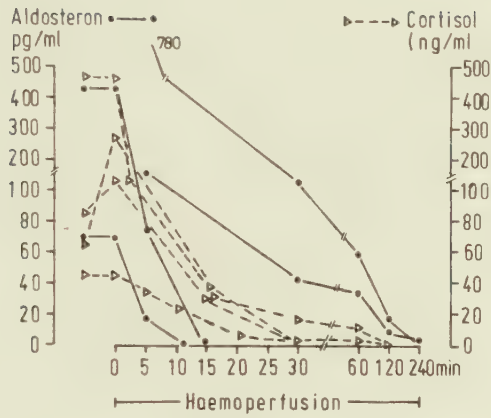


Abb.2

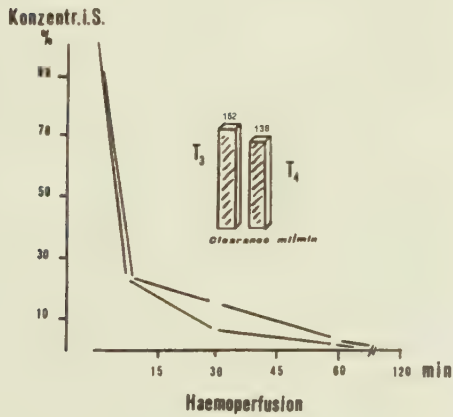


Abb.3

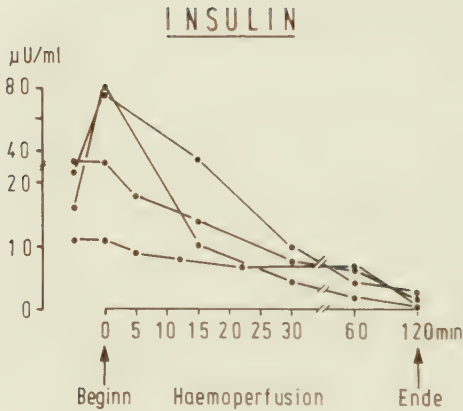


Abb.4

Während einer Hämo-perfusion war nach 120 min kein Insulin mehr nachweisbar. Die Initialclearance für Insulin betrug $74,6 \pm 34,7$ ml/min.

Abbildung 5 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Abfall der Aldosteron-, Cortisol- und Insulinspiegel (n=5) während 120 min langer Hämo-perfusion. Die eingezeichneten Säulen entsprechen der Initialclearance von A=Aldosteron, C=Cortisol und I=Insulin.

Abbildung 6 zeigt das Verhalten der Cholesterin- und Neutralfettspiegel (n=3). Nach 15 min Cholesterinabfall im Mittel auf 60% vom Ausgangswert. Nach 120 min betrug die prozentuale Differenz vom Ausgangswert $48,5 \pm 16,9\%$. Die Initialclearance für Cholesterin betrug 70,4 ml/min. Die Neutralfett-Konzentration fiel im Mittel nach 15 min um $40,2 \pm 21,3\%$, nach 120 min um $46 \pm 23,3\%$ vom Ausgangswert ab. Die Initialclearance betrug 68,2 ml/min.

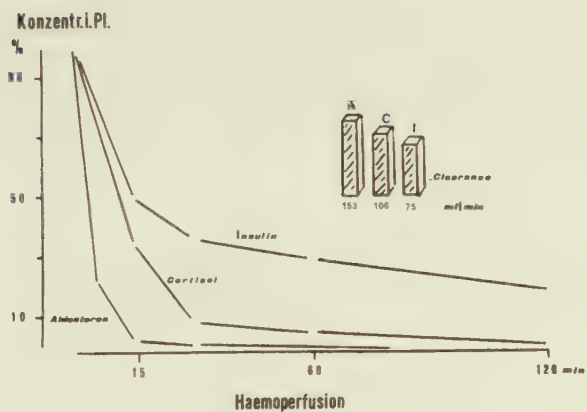


Abb. 5

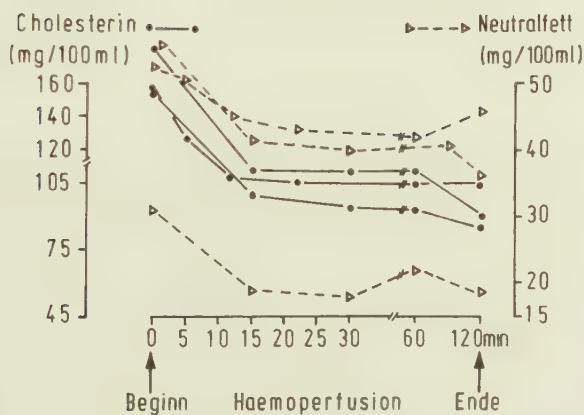


Abb. 6

Abbildung 7 zeigt das Verhalten von Gesamteiweiß und Albumin (n= 3) . Während der ersten 15 min Hämo-perfusion Abfall des Gesamteiweißes durchschnittlich um $37,7 \pm 10,6 \%$, nach 120 min um $45,2 \pm 12,1 \%$ vom Ausgangswert. Die Initialclearance betrug 38,8 ml/min. Albumin fiel während der ersten 15 min durchschnittlich um $36,3 \pm 11,1 \%$, nach 120 min um $45,4 \pm 14,8 \%$ ab. Die Initialclearance betrug 26,3 ml/min.

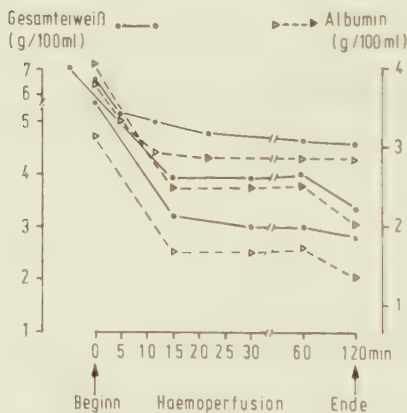


Abb.7

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen das Verhalten der Harnstoff- und Harnsaure-konzentrationen. Harnstoff fiel während der ersten 15 min im Mittel um $82,6 \pm 1,1 \%$ ab, nach 120 min um $85,7 \pm 3,6 \%$ (n=4). Die Initialclearance betrug 76,4 ml/min. Der Abfall der Harnsäure war mit 96% ($\pm 1,2$) nach 15 min und mit 98 % ($\pm 0,6$) nach 120 min noch ausgeprägter. Die Initialclearance betrug 161,6 ml/min.

Kreatinin (Abbildung 10) fiel nach 15 min im Mittel um $88,6 \pm 3,8 \%$ ab, nach 120 min um $98,3 \pm 1,4 \%$ vom Aus-

gangswert ab. Die Initialclearance betrug 173,4 ml/min. Glukose (Abbildung 11) fiel während der ersten 15 min im Mittel um $65,8 \pm 20,9 \%$, nach 120 min um $94,9 \pm 3,8\%$ vom Ausgangswert ab (n=4). Die Initialclearance betrug 88 ml/min.

Bilirubin (Abbildung 11) fiel während 15 min im Mittel um $0,4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($s=\pm 0,2$), nach 120 min um $0,56 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ vom Ausgangswert ab. Die Initialclearance lag bei 120 ml/min, nach 15 min - 120 min zwischen 0-20 ml/min.

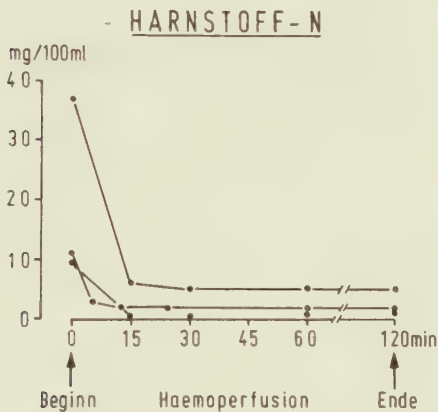


Abb.8

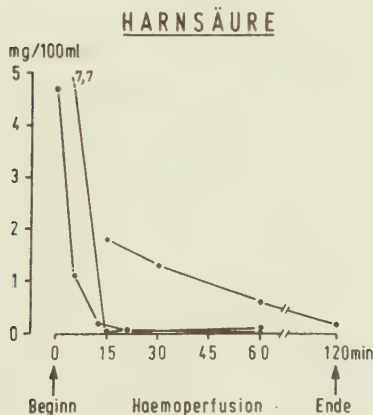


Abb.9

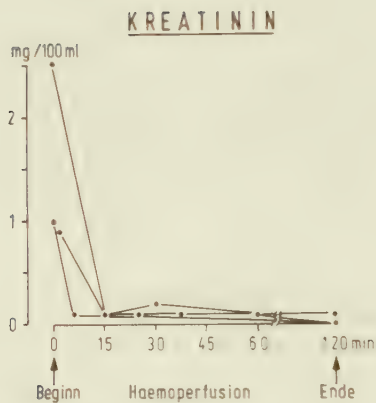


Abb. 10

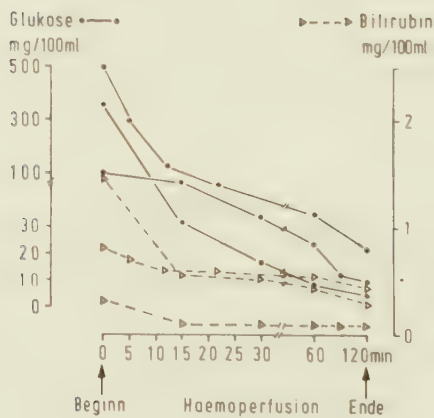


Abb. 11

Während sich die Natrium- und Chlorkonzentrationen während der Hämoperfusion nicht änderten, fielen die Serumspiegel von Kalium, Magnesium, Calcium und anorganischem Phosphor ab. Nach 120 min war der Kalium-Spiegel im Mittel um $57,1 \pm 4,9$ % vom Ausgangswert abgefallen. Nach 15 min erfolgte kein Abfall mehr (Abbildung 12). Magnesium war nach 120 min im Mittel um $52,6 \pm 24,3$ % abgefallen, nach 30 min kein weiterer Abfall: Abbildung 13. Calcium (Abbildung 14) fiel nach 120 min Perfusion im Mittel um $65,4 \pm 12,9$ % ab, anorganischer Phosphor (Abbildung 14) um $58 \pm 12,7$ % ($n=4$).

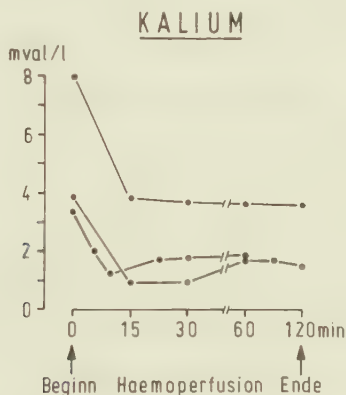


Abb.12

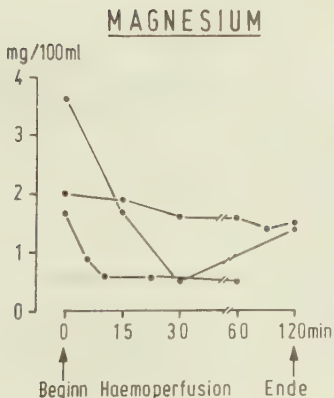


Abb.13

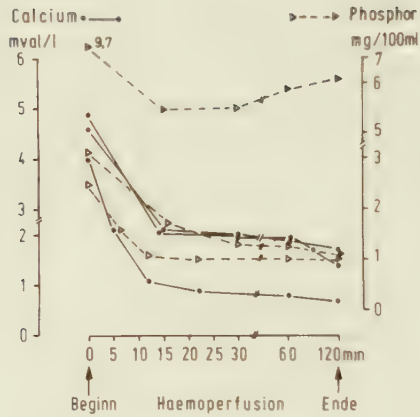


Abb.14

Die Serum-Eisen-Spiegel fielen während der ersten 15 min im Mittel um $37,1 \pm 16,6 \%$ ab ($n=3$). Während der letzten 60 min Perfusion (Abbildung 15) stieg der Eisenspiegel wieder an ($n=4$). Lediglich während eines Perfusionsversuches stieg das Eisen von Anfang an.

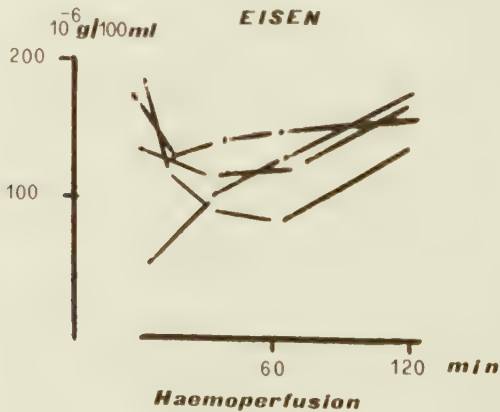


Abb.15

Während einer Hämoperfusion wurde das Verhalten der Enzymaktivitäten LDH und HBDH registriert. Die LDH - Aktivität war nach 120 min Perfusionsdauer um 55 % , die Aktivität der HBDH sogar um 114 % angestiegen. Während der gleichen Hämoperfusion stieg der Eisen- spiegel im Serum kontinuierlich an, nach 120 min um 98 % !

Veränderungen der Eiweiß-Elektrophorese waren nicht zu beobachten (n=2).

2.5. Diskussion

2.5.1. Kohleperfusion von Knollenblätterpilzextrakt

Die Ergebnisse zeigen, daß es möglich ist, mit Hilfe der Hämoperfusion durch beschichtete Holzkohle eine für Mäuse letale Menge von Knollenblätterpilzgift sehr effektiv zu eliminieren. Nach 4 Stunden rezirkulierender Plasmaperfusion lag der Gehalt an Amanitotoxin unter 1 %. Eine der LD₇₀ entsprechende Dosis wurde von allen Versuchstieren überlebt.

Die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes stehen ihrer molekularen Größenordnung und ihrer Toxizität nach zwischen Alkaloiden und hochtoxischen Eiweißstoffen(161). Das Molekulargewicht der toxischen bizyklischen Peptide des Knollenblätterpilzes beträgt etwa 1000 (66,164). Das Molekulargewicht des für den Menschen bedeutsamsten Giftstoffes, des alpha-Amanitin, beträgt 1072.(162). Untersuchungen von CHANG et al. und von LANGLEY et al. zeigten, daß die Clearance sog.mittelmolekularer Stoffe (Mol.Gewicht 200 - 2000) unter Kohleperfusion besonders hoch ist (38,41,100). SCHWIETZER wies auf den günstigen Effekt frühzeitiger reichlicher oraler Gabe von Aktivkohle bei Patienten mit Knollenblätterpilzvergiftung hin (139). Da die Eiweißstoffe des Pilzes nicht von eiweißspaltenden Enzymen im Magen-Darmtrakt angegriffen werden(65,161), treten sie nach enteraler Resorption

unverändert im Plasma auf. Da außerdem eine renale Giftrückresorption im proximalen Tubulus (26,64) und ein enterohepatischer Kreislauf der Pilzgifte vermutet werden (60,139), ist ein günstiger Effekt frühzeitiger Kohleperfusion des mit rezirkulierenden Giftstoffen beladenen Blutes innerhalb der ersten 24 - 36 Stunden nach Pilzingerstion denkbar. Auf Grund ähnlicher Überlegungen empfahlen THÖLEN et al. die frühzeitige Hämodialyse bei Knollenblätterpilzvergiftung (148). Über die Transportform der Phallo- und Amatoxine im Serum ist beim Menschen wenig bekannt (26,66,141). Untersuchungen von FIUME et al., FAULSTICH und FAUSER, RÖCKEL et al. (26,59,64,131) sowie die hier vorliegenden Ergebnisse weisen daraufhin, daß eine feste Eiweißbindung der Pilzgifte nicht vorliegt. Im Tierversuch waren 85 % der intravenös applizierten Amanitin-Dosis nach 6 Stunden durch den Urin ausgeschieden (59). Sowohl bei in-vitro-Prüfung der Kohle-Elimination von Phalloidin aus Rinderplasma (131) als auch bei unserer Untersuchung war ein befriedigendes Klärvermögen der perfundierten Kohle zu beobachten. Bei in-vitro-Experimenten mit Kohleperfusion von ^{14}C -Methylphalloidin in Rinderplasma sank die Giftkonzentration innerhalb von 2 Stunden auf 20 % des Ausgangswertes ab (131). Geht man davon aus, daß in 100 g Pilz etwa 8 mg alpha-Amanitin enthalten sind (66), waren in dem von uns verwendeten Extrakt vor Beginn der Perfusion etwa 11,5 mg alpha-Amanitin enthalten. Im Anschluß an die Kohleperfusion applizierten wir Mäusen i.v. Giftextraktdosen, die entsprechend der Giftmenge des Ausgangsmaterials etwa 1,2 - 1,7 mg/kg alpha-Amanitin hätten enthalten müssen. Schon 0,5 mg/kg Amanitin gelten für die Maus als tödliche Dosis (164). Von den von uns untersuchten Mäusen überlebten alle ohne Krankheitszeichen. Entsprechend der oben zitierten Beobachtung für Phalloidin (131) konnten wir in unserem in-vitro-Experiment nach 15 min Kohleperfusion die alpha-Amanitinmenge unter 30 % des geschätzten Ausgangswertes senken.

Diese Ergebnisse und erste günstige klinische Erfahrungen berechtigen zum frühzeitigen Einsatz der Kohle-Hämoperfusion bei gesicherter Knollenblätterpilzvergiftung (14). Der Einsatz erst im Stadium IV des Leberkomas, wie von WILLIAMS empfohlen (70), dürfte zur Amatoxin-Entgiftung zu spät kommen.

In Tierversuchen nach i.v. Pilzgiftapplikation beobachtete rasche Abfälle der Serumwerte auf niedrige Konzentrationen in wenigen Stunden (59) und entsprechende unbefriedigende Behandlungserfolge (131) sind nur mit Einschränkung auf den Menschen übertragbar. Es ist bekannt, daß einzelne Säugetierarten unterschiedlich auf das Pilzgift reagieren sowohl bezüglich Empfindlichkeit und Widerstandskraft als auch bezüglich der Spezifität des Organbefalles (64,161,164).

Die Frage nach der Indikation der Hämoperfusion bei Knollenblätterpilzvergiftung wird erst befriedigend beantwortet werden können, wenn die enteralen Absorptionsvorgänge der Pilzgifte geklärt sind, und wenn bekannt ist, bis zu welchem Zeitpunkt nach Ingestion noch erhebliche Konzentrationen besonders von Amatoxinen im Serum vorliegen. Solche Untersuchungen stehen aus (5).

2.5.2. Kohleperfusion von Humanblut

2.5.2.1. Hormone

Die Ergebnisse zeigen, daß Aldosteron, Cortisol, Insulin, Trijodthyronin und Thyroxin infolge Kohle-Hämoperfusion aus dem Plasma bzw. Serum eliminiert werden. Die initiale Clearance ($t = 3 - 5$ min) ist beträchtlich: 140 - 150 ml/min für Aldosteron, Trijodthyronin und Thyroxin, 75 - 100 ml/min für Insulin und Cortisol. Nach 15 min rezirkulierender Hämoperfusion waren die Hormonkonzentrationen auf wenigstens 50 % (Trijodthyronin) und maximal auf 10 % (Aldosteron) vom Ausgangswert abgesunken.

Bei zwei Hämoperfusionen war nach 30 min kein Aldosteron, kein Cortisol und kein Trijodthyronin mehr nachweisbar. Nach 120 min war bis auf Insulin in keinem Versuch mehr ein Hormonspiegel meßbar.

Die Beobachtung, daß Hormone durch Kohle aus dem Blut eliminiert werden, überrascht nicht. In der Laboratoriumsdiagnostik wird Albumin-beschichtete Aktivkohle dazu benutzt, kleinere Moleküle von größeren zu trennen, zum Beispiel zur Bestimmung von Vitamin B₁₂ oder als Immunoassay zur Bestimmung von Insulin (83,101). Es überrascht die hohe Clearance von mehr als 50 % schon nach 5 Kohlepassagen des untersuchten Blutes, obgleich die Hormone überwiegend an Eiweißträger gebunden im Blut zirkulieren.

Aldosteron ist schwach überwiegend an Albumin gebunden (54). Cortisol ist zu 95-97% an alpha-Globulin und Albumin gebunden (121), Insulin überwiegend an alpha- und beta-Globuline (54). Das Verhältnis freies Thyroxin zu Gesamtthyroxin beträgt 0,05 %, 90 % der zirkulierenden Schilddrüsenhormone entfallen auf Thyroxin, welches überwiegend an Globuline gebunden ist. Trijodthyronin hat einen etwa 10-fach größeren "freien" Anteil (54,121). Entsprechend der schwächeren bzw. geringeren Eiweißbindung hatten Aldosteron und Trijodthyronin die höchste Clearancerate. Die mehr oder weniger feste Eiweißbindung der Hormone steht der Elimination durch Kohleadsorption offensichtlich nicht im Wege. Für diese Beobachtung gibt es mehrere Erklärungen.

Auf Grund der experimentell belegten Annahme, daß für die Auslösung des Coma uraemicum und des Coma hepaticum mittelgroße Moleküle (Mol.gewicht 200 - 2000) eine Rolle spielen (10,29,34,76), untersuchten CHANG et al. systematisch die Clearance von beschichteter Kohle im Verhältnis zum Molekulargewicht perfundierter Stoffe (38). Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 200 - 1500 wurden um ein vielfaches stärker von der Kohle pro Zeiteinheit adsorbiert als Substanzen mit höherem oder niedrigerem Molekulargewicht.

Die Molekulargewichte der von uns untersuchten Hormone liegen mit Ausnahme des Insulins in der Größenordnung der mittelgroßen Moleküle (Tabelle 8).

Tab. 8: Gegenüberstellung von Molekulargewicht und Clearance aus dem Plasma infolge Hämoperfusion ($t = 3-5$ min, flow = 200 ml/min)

	Molekulargewicht	Clearance (ml/min)
Magnesium	24,3	89
Kalium	39,1	97
Calcium	40,1	99
Eisen	55,9	69
Harnstoff	60,1	76
Kreatinin	113,1	173
Harnsäure	168,1	162
Glukose	180,2	88
Cortisol	362,5	106
Aldosteron	378,5	153
Cholesterin	386,7	70
Bilirubin	584,7	84
Trijodthyronin	651,0	152
Thyroxin	776,9	138
Insulin	5807,0	75
Albumin	69000,0	26

Abbildung 16 verdeutlicht, daß die Initialclearance der acrylbeschichteten Kohle von Substanzen mit Molekulargewicht zwischen 100 - 1000 am größten ist. Insulin mit dem Molekulargewicht 5807 hat von den untersuchten Hormonen die geringste Clearance. CHANG konnte zeigen, daß die Clearance von mittelgroßen Molekülen mit der Flußgeschwindigkeit der Kohleperfusion linear zunimmt, etwa um 100 % bei Steigerung des "Flow" von 100 ml/min auf 300 ml/min (38).

Die von uns bestimmten Clearance-Werte entsprechen den von CHANG für Substanzen gleichen Molekulargewichtes angegebenen Werten (36).

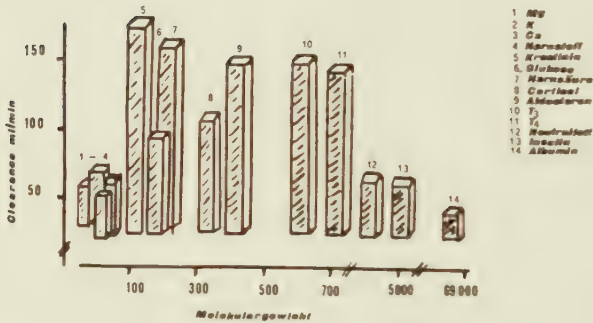


Abb.16

DEDRICK et al. fanden ebenfalls im Kohle-Rezirkulationsversuch einen steilen initialen Abfall der Konzentrationen mittelgroßer Moleküle sowohl in wässriger Lösung als auch in Plasmaproteinlösung während der ersten 15 - 30 min, anschließend Übergang in einen flachen Konzentrationsabfall (51).

Unsere Befunde zeigen, daß dieser anfangs schnelle, dann langsamere Konzentrationsabfall während der Kohleperfusion auch für Hormone mittlerer Molekulargröße gilt. Die "freie" zur Adsorption zur Verfügung stehende Kohleoberfläche ist in der Anfangsphase der Perfusion im Verhältnis zur zirkulierenden Lösung sehr groß. Es

können frei zirkulierende Moleküle gleichzeitig die freien Plätze an der äußeren und inneren Oberfläche der Kohle besetzen. Mit der Zeit verschiebt sich das Verhältnis zuungunsten der freien Kohleoberfläche, die Clearance nimmt entsprechend ab. Die Totalkapazität der Kohle für eiweißgebundene Substanzen wird, wie in-vivo-Untersuchungen zeigen, offenbar erst nach Stunden andauernder Perfusion erreicht (51). Auch im Tierversuch ist die Clearance mittelgroßer Moleküle während der ersten 30 min am größten (8,9,33,39,51,100).

Es dürfte demnach das Verhalten der von uns in-vitro gemessenen initialen Hormonclearance während Kohleperfusion auch in-vivo gelten. Die Totalclearance scheint von Temperatur und pH der Lösung nicht wesentlich beeinflusst zu werden (19).

Die effektive Clearance von eiweißgebundenen Substanzen aus dem Blut ist ein Resultat der Kohlebeschichtung. Es wurden verschiedene Materialien unterschiedlicher Dicke untersucht (8,9,31,29,32,36,38,39,48,71,75,83,86,100,132). Hämo-perfusion durch Resine eliminierte fettlösliche und proteingebundene Substanzen aus dem Blut im Gegensatz zur Perfusion durch unbeschichtete Kohle (32,129,135,157,167,169,170). Auch Bilirubin und Ammoniak werden von Kohle nur gering adsorbiert (11,172) im Gegensatz zur Perfusion durch Kunstharze oder durch sog. Biogel (118,129,121,137,156,157,36).

Folgende Hypothese versucht die Adsorption proteingebundener Substanzen durch die Polymerbeschichtung der Kohle zu erklären (40,61,83,121) :

Eiweißgebundene Moleküle befinden sich in einem Gleichgewicht mit nicht-eiweißgebundenen Molekülen. Da sich an der Oberfläche der Polymerbeschichtung Eiweiße, besonders Albumine, anlagern, fangen diese gerade nicht an Eiweiß gebundene Moleküle aus dem vorbeiströmenden Blut ab. Diese dem Blut entrissenen Moleküle können von den "Überträger-eiweißen" teils durch das Polymernetzwerk, teils durch die nicht völlig von der Beschichtung verschlossenen Kohlenporen in die Kohle eindringen.

Voraussetzung ist einmal, daß die Affinität der Moleküle zur Kohle größer ist als zu dem Trägereiweiß, zum anderen, daß die Polymerbeschichtung extrem dünn ist. Da sich im strömenden Blut immer wieder ein Gleichgewicht zwischen ungebundenen und proteingebundenen Molekülen einstellt, verringert sich mit der Perfusionszeit die Anzahl der eiweißgebundenen Moleküle solange, bis die Kohle-Adsorptionskapazität erschöpft ist(121). Untersuchungen von HERBERT et al. (Insulin-Adsorption an Dextran 80 - beschichtete Kohle,83) und von PLOTZ et al.(Thyroxin- und Cortisol-Adsorption an Albuminbeschichtete Agarose,121) zeigen, daß diese Adsorptionsvorgänge auch für Hormon-Moleküle gelten.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse besteht kein Zweifel daran, daß während Hämoperfusion durch acryl-polymer beschichtete Kohle Hormone aus dem Blut entfernt werden. CHANG vermutet, daß die Kohleaffinität von Polypeptiden mittleren Molekulargewichtes größer ist als die anderer Substanzen mittleren Molekulargewichtes (38). Es ist vorstellbar und bedarf weiterer Untersuchungen, daß Hormone mit Polypeptidstruktur wie Glukagon (Molekulargewicht 3485), Oxytocin (Molekulargewicht 1007) und Vasopressin (Molekulargewicht 1084) ebenfalls aus dem Blut eliminiert werden. Es ist damit zu rechnen, daß andere Hormone mit Steroidstruktur wie Oestrogene (Molekulargewicht zwischen 272 - 288) und Androgene (Molekulargewicht zwischen 286 - 290) entfernt werden. Auch Adrenalin (Molekulargewicht 183,2) und Noradrenalin (Molekulargewicht 169,2) gehören zu den mittelmolekularen Substanzen.

Da die Hämoperfusion bisher zur Behandlung von schwerstkranken Patienten im Koma infolge Vergiftung, infolge Nieren - oder Leberversagen eingesetzt wurde, sind unerwünschte Nebenwirkungen durch Entzug lebenswichtiger Hormone in der kritischen Situation möglich. Der dritte, kasuistische Teil dieser Arbeit liefert hierzu einen Beitrag.

2.5.2.2. Cholesterin, Neutralfett

Die Serumkonzentrationen beider Parameter verhielten sich während der in-vitro-Hämoperfusion gleich: Während der ersten 15 min Abfall auf 60% vom Ausgangswert, dann folgte nur noch eine geringe Elimination. Obgleich es sich um ein rezirkulierendes System handelt, kam es offenbar zu einer schnellen Sättigung der Kohle. Diese Beobachtung weist daraufhin, daß bei in-vivo-Hämoperfusion kein bedrohlicher Abfall zu erwarten ist. Eine ähnliche Beobachtung machten PLOTZ et al. während Albumin-Agarose-Hämoperfusion (121). Da die Nebennierenrinde große Mengen von Corticoiden nicht zu speichern vermag, ist eine unzureichende Biosynthese infolge Cholesterinentzuges z.B. während intermittierender Langzeit-Hämoperfusion (9,31, 33,37) nicht zu befürchten.

2.5.2.3. Eiweiß

Obgleich während der Hämoperfusion initial ein Abfall von Gesamteiweiß und Albumin zu beobachten ist, ist in-vivo ein für den Krankheitsverlauf bedrohlicher Eiweißentzug nicht zu befürchten. Schon nach 15 min war eine Eiweißclearance praktisch nicht mehr vorhanden. Ähnliche Beobachtungen machten ANDRADE et al. und BARAKAT et al. (8,11).

2.5.2.4. Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin

Unsere Ergebnisse entsprechen den Messungen anderer Autoren (8,9,11,19,33,51,55,79,100,172). Auf Grund der guten Clearance wurden intermittierende Hämoperfusionen bei chronischer Urämie allein oder kombiniert mit Hämodialyse erfolgreich durchgeführt (9,33). Die Besserung des Coma uraemicum infolge Hämoperfusion wird allerdings auf Substanzen mittlerer Molekulargröße zurückgeführt, die nicht identifiziert von der Kohle adsorbiert werden (10,38). Die Größe der Clearance verringert

sich in der Reihenfolge Harnsäure - Kreatinin - Harnstoff entsprechend den Angaben von CHANG (38).

2.5.2.5. Glukose, Bilirubin

Während der gesamten Perfusionszeit wurde Glukose aus dem Blut eliminiert. Nach 120 min waren nur noch 5% des Glukosespiegels vor Hämoperfusion im Blut nachweisbar. Ein Äquilibrium wurde nicht erreicht. Dieses Ergebnis stimmt mit Untersuchungen von DUNEA et al. und LANGLEY et al. überein (55,100). Letztere bestimmten eine Initialclearance für Glukose von 100 ml/min, nach 1 Stunde von 60 ml/min, nach 2 Stunden von 30 ml/min. Nach 4 Stunden Perfusion war noch kein Äquilibrium erreicht. Es muß demnach in den Behandlungsplan eine Glukose-Konzentrationsenkung einbezogen werden. Besonders bei Leberversagen könnte die Kohle-Clearance für Glukose von Bedeutung sein, da hierbei schon spontan extreme Hypoglykämien auftreten (44,144,165).

Die Serumkonzentration von Gesamtbilirubin fiel lediglich während der ersten 15 min stärker ab, der weitere Verlust war gering. Auch WESTON et al. beobachteten im Tierversuch nur einen geringen Bilirubinabfall (156). BARAKAT gibt nach 30 min Perfusion von Galleflüssigkeit durch 400 g Aktivkohle einen Bilirubinverlust von 80 % an, weitere Perfusionen senkten die Bilirubinkonzentration nicht mehr (11). Bei unseren in-vitro-Untersuchungen lag der durchschnittliche Bilirubingehalt des rezirkulierenden Blutes insgesamt bei 3 mg. Nach 2 Stunden Hämoperfusion durch eine relativ große Kohleoberfläche lag der restliche Bilirubingehalt noch bei 0,9 mg. Es ist daher bei der Behandlung des Leberkomas nur eine geringe Senkung der Hyperbilirubinämie zu erwarten. Bisherige Beobachtungen bestätigen die schlechte Clearance für Bilirubin (2,70,352).

2.5.2.6. Elektrolyte, Eisen

Die Natrium- und Chlorkonzentrationen veränderten sich nicht, die Kalium-, Magnesium-, Calcium- und anorganische Phosphorspiegel fielen anfangs ab, nach 15 min stellte sich ein Äquilibrium ein. Ein Elektrolytverlust ist während Hämoperfusion nicht zu erwarten. Unsere Beobachtungen bestätigen die Messungen anderer Autoren (11, 55, 79, 172, 173).

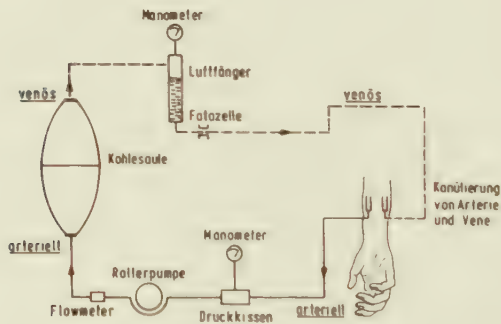
Der Anstieg des Serum-Eisen ist Folge einer Hämolyse, vermehrte Aktivitäten der Enzyme HBDH stärker als LDH weisen darauf hin. Dieses Ergebnis kann nur mit Einschränkung auf die Hämoperfusion des Menschen übertragen werden, da in dem rezirkulierenden System die Erythrozyten die Kohle 20 x häufiger passieren als während einer Behandlung (Flow = 200 ml/min) .

BARAKAT et al., DUNEA et al. und WATSON et al. beobachteten bei ihren in-vitro-Untersuchungen nur eine geringe bzw. keine Hämolyse (11, 55). Es ist aber vorstellbar, daß während einer Langzeit-Hämoperfusion über 6 - 8 - 12 Stunden bei Erkrankungen mit Neigung zur Hämolyse - etwa bei akutem Leberversagen (144) - eine Anämie verstärkt werden kann.

3. Klinische Anwendung

3.1. Technik der Hämoperfusion

Abbildung 17 und Abbildung 18 demonstrieren den extrakorporalen Kreislauf während der Hämoperfusion. Auf ein Wasserbad mit Wärmespule wurde verzichtet, um den extrakorporalen Kreislauf (400 ml) nicht erweitern zu müssen. Die Körpertemperatur sank während 6 - stündiger Hämoperfusion maximal um $1,5^{\circ}\text{C}$ ab. Die extrakorporale Blutflußgeschwindigkeit betrug 200 ml/min entsprechend den guten Erfahrungen der englischen Arbeitsgruppe (70, 152).



Extrakorporaler Kreislauf der Kohle - Hämoperfusion

Abb.17

Der Kurzschluß erfolgte bei allen Patienten arterio - venös, entweder über einen Scribner-Shunt am Unterarm oder über Kanülierung der Arteria und Vena femoralis auf einer Seite. Die Blutgefäße wurden zur Kanülierung freigelegt. Während der Hämoperfusion wurde eine inter-

mittierende Heparinisierung (durchschnittlich 11500 E Heparin) über den arteriellen Schenkel vor der Kohle - patrone durchgeführt. Es wurden alle 15 - 30 Minuten die Gerinnungszeit, stündlich die Thrombinzeit und alle 2 Stunden Prothrombinzeit und die Zahl der Thrombozyten bestimmt. Hämoperfusionsgerät und Kohlepatrone sind auf Seite 4 beschrieben. Alle auf der Intensivstation üblichen Überwachungsverfahren wurden eingesetzt. Unmittelbar vor Beginn der Hämoperfusion wurden 250 - 500 ml Blut oder Albuminlösung infundiert, um einem zu starken Blutdruckabfall entgegenzuwirken. Bei allen Patienten kam es während der ersten 10 - 30 Minuten zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall, durchschnittlich um 20 mmHg systolisch. Während 4 Hämoperfusionsbehandlungen traten starke Blutungen im Shuntbereich auf. Nach Beendigung der Hämoperfusion blieben aus technischen Gründen 100 - 200 ml Blut im extrakorporalen Kreislauf zurück. Bei wiederholten Hämoperfusionen wurden im Intervall die Gefäßkanülen mit einem Kochsalz-heparingemisch gefüllt und verschlossen. Die Kanülenenden wurden an der Haut mit Nähten fixiert, um Dislokationen zu verhindern.

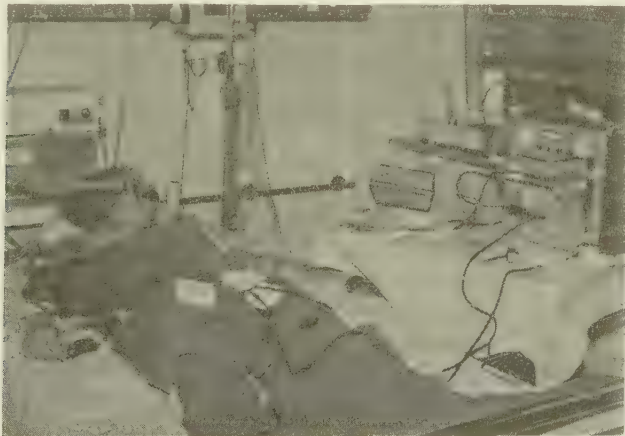


Abb.18

3.2. Untersuchungen

Es wurden die auf Seite 11 und 12 beschriebenen Plasma- bzw. Serumanalysen durchgeführt. Zusätzlich:

Ammoniak (Normbereich Männer 28,2 - 80,4 ug/100 ml Plasma, Frauen 19,5 - 64,6 ug/100 ml Plasma, VK = 2%) enzymatisch.

alpha-Ketoglutarat (Normbereich 1,4-1,7 ug/ml Serum) enzymatisch.

alpha-Aminostickstoff (Normbereich 4 - 6 mg/100 ml Serum, VK = 5%) photometrisch.

Acetacetat (Normbereich 0,18 - 0,78 mg/100 ml Serum, VK = 6%) enzymatisch.

Hydroxybutyrat (Normbereich 0,58 - 1,71 mg/100 ml Serum, VK=5%) enzymatisch.

Freie Fettsäuren (Normbereich 0,36 - 1,23 mval/l Serum) kolorimetrisch.

Leukozyten mit Fisher Autocytometer Counter, Thrombozyten in der Zählkammer unter Phasenkontrastmikroskop. EEG mit Mungograf EEG junior der Fa.Siemens.

3.3. Kasuistik

3.3.1. Krankheitsverlauf und Ergebnisse

Tabelle 9 zeigt zusammengefaßt Diagnosen und Krankheitsverlauf von 12 Patienten, die mit Hämoperfusion (n = 28) behandelt wurden.

Die Koma-Einteilung der Intoxikationen erfolgte in Anlehnung an das Schema von REED (126), die Stadieneinteilung des Leberkomas erfolgte nach klinischen Kriterien (144):

Stadium I : Verwaschene Sprache, wechselhafte Stimmung, zeitweise verwirrt.

Stadium II: Affektlabilität, schläfrig.

Stadium III: Stuporös, desorientiert, Tremor.

Stadium IV: Tiefe Bewußtlosigkeit.

Stadium V : Koma mit Kreislauf- und Niereninsuffizienz, keine Schmerzreaktion, keine Spontanbewegungen,

weite, reaktionslose Pupillen, Beatmung erforderlich.

3.3.1.1. Die Patienten H.F., R.H. und S.H. wurden 18 Stunden nach Knollenblätterpilzmahlzeit (Amanita phalloides) in die Klinik eingeliefert. Nach Angaben der Hausfrau hatten zwei Patienten je 7 - 8 "Grünlinge" (etwa 160 - 200 g Frischgewicht), eine Patientin (50 Jahre alt) sogar etwa 10 Pilze, auf zwei Mahlzeiten verteilt, gegessen.

Tab. 9

Pa.	Alter	Diagnose	Coma	Haemoperfusion		Verlauf
				Anzahl	Dauer	
H.F.	55 J	Amanitaphalloid-Intox.	IV	3	12 h 20 000 E 6 h 12 000 E	verstorben
R.H.	46 J	Amanitaphalloid-Intox.	II	3	je 6 h je 13 000 E	überlebt
S.H.	41 J	Amanitaphalloid-Intox.	II-III	3	je 6 h je 12 000 E	überlebt
G.W.	18 J	humaner Virus-Hepatitis	I	3	6 h 9 h 12 h 10 000 E 11 000 E 14 000 E	verstorben im Coma
K.F.	47 J	Leberzirrhose Varizenblutung	IV	3	2-6 h je 10 000 E	nach Besserung verstorben im haem Schock
P.N.	48 J	Leberzirrhose Varizenblutung	IV	1	6 h 8 000 E	verstorben im Coma
H.R.	60 J	Leberzirrhose postop.dekomp.	IV	2	5 h 3 h 15 000 E	Besserung verst. an Herzinsuff.
H.M.	36 J	Leberzirrhose Varizenblutg.	III	1	5 h 12 000 E	Besserung Coma Stad I
K.K.	52 J	Leberzirrhose decomp. mit Ikterus-Ascites	III-IV	5	3-5 h 2-6 h je 10 000 E 12 500 E	Besserung Coma Stad I-II
M.G.	60 J	Leberzirrhose decomp. Ikterus Ascites, Anurie	V	1	5 h 9 000 E	verstorben im Coma
K.O.	20 J	Intoxikation Carbramal 34g Diphenhydramin 1,5g	IV	1	6 h 10 000 E	überlebt nach HP Stad II
I.B.	50 J	Intoxikation Methaqualon 5g Barbitol 5g Diazepam 0,2g Diphenhydramin 0,5g 0,7l Wein	IV	3	5 h 6 h 7 h 13 500 E 7 500 E 10 000 E	überlebt nach 3 HP am 3. tag Stad II

Behandlung mit Haemoperfusion (n=28) bei 12 Patienten

Zur Identifikation der gegessenen Pilze ließen wir einen Korb voll unterschiedlicher Pilze am Fundort sammeln. Alle drei Patienten suchten ausschließlich Grüne Knollenblätterpilze aus dem Angebot heraus und bezeichneten

diese Pilze eindeutig als identisch mit den von ihnen verspeisten Pilzen. Außerdem wurden bei einem Patienten noch Pilzreste aus dem Magen asserviert und als Grüner Knollenblätterpilz erkannt(107).

Die eingenommene Menge Amanitin lag zwischen 0,3 - 0,4 mg/kg Körpergewicht. Die geschätzte Letaldosis beim Erwachsenen liegt bei 0,1 mg/kg alpha-Amanitin (164).

36 Stunden nach stationärer Aufnahme der Patienten wurde schon im Stadium II des Leberkomas mit Kohle-Hämoperfusion begonnen. Die Patienten zeigten Ikterus, Schläfrigkeit, zunehmende Benommenheit, beginnenden Tremor und Tachykardie. Die Gerinnungsfaktoren waren extrem abgesunken, der Quickwert lag unter 10 %, Faktor II war auf 23 - 28 %, Fibrinogen auf 70-100 mg/100 ml, Faktor V auf 11-23% und Faktor X auf 12 - 30% erniedrigt. Die Cholinesterase-Aktivität war auf Werte um 1000 U/l abgefallen, die Transaminasen-Aktivitäten SGOT und SGPT waren auf 1200 U/l bzw. auf 1800 U/l angestiegen. Bilirubin lag zwischen 2-3 mg pro 100 ml Serum.

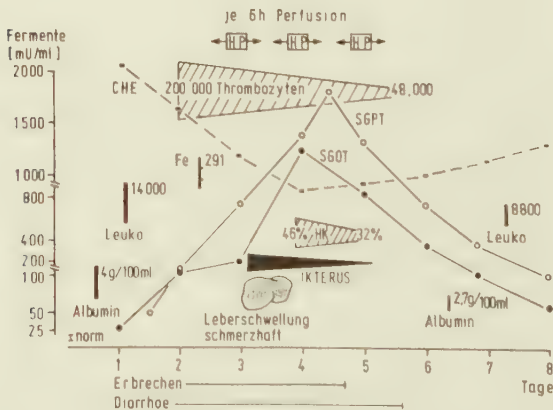


Abb.19

Vorausgegangen waren ausgiebige Magenspülung, Darmentgiftung mit Carbo medicinalis und Paromomycin, forcierte

Diurese über 12 Stunden und fortlaufend - auch während der folgenden Hämoperfusionen - Applikation von Prednisolon 200 mg, Penicillin 1 Mega/kg, Thioctsäure 1000 mg/24 h, Adenosintriphosphat, Vitamine, Heparin 500 E/h und kurzfristig während der ersten und zweiten Hämoperfusion Substitution der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Es wurden 3 Hämoperfusionen im Abstand von 12-18 Stunden durchgeführt.

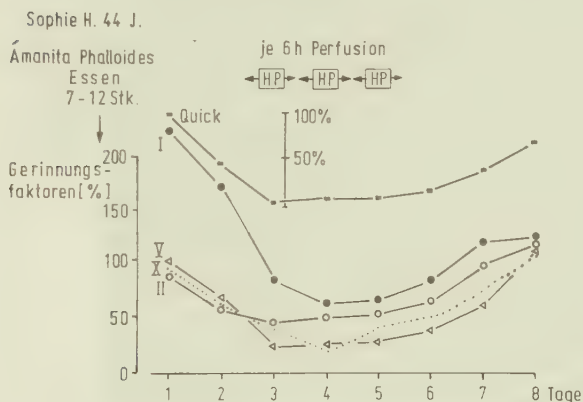


Abb. 20

Die Patientin, die etwa 10 Pilze gegessen hatte, konnte wegen zunehmender Herzinsuffizienz mit Lungenödem einer dritten Hämoperfusion nicht unterzogen werden. Sie verstarb am 6. Behandlungstag an Herzversagen. Der unmittelbar postmortal entnommene Leberzylinder bot das Bild totaler Leberzellnekrose (Abbildung 21).

Die beiden anderen Patienten zeigten schon nach der 2. Hämoperfusion eine Besserung ihres Befindens, Anstieg der Gerinnungswerte, der Cholinesterase-Aktivitäten und Abfall der auf 2200 U/l angestiegenen Transaminasenaktivitäten. Nach der 3. Hämoperfusion waren beide Patienten ohne wesentliche Beschwerden, äußerten am 7. Behandlungstag

Appetit und zeigten Normalisierungstendenz der Gerinnungsfaktoren. Die Abbildung 19 und 20 zeigen den Krankheitsverlauf der Patientin S.H., der Verlauf war bei R.H. ähnlich. Die in der 3. Behandlungswoche durchgeführte Leberbiopsie ließ bei beiden Patienten noch Reste der abgelaufenen Leberparenchymnekrosen erkennen (Abbildung 22) .

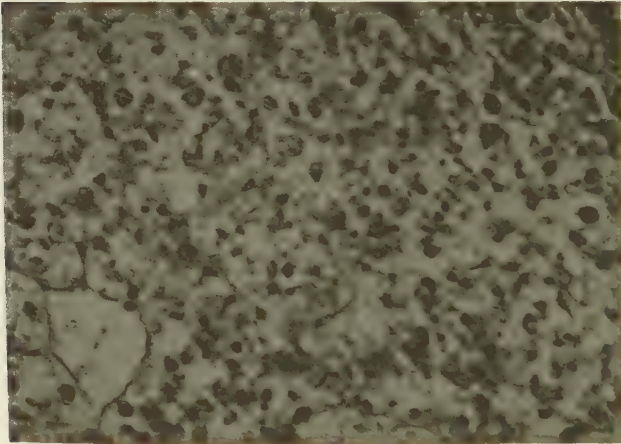


Abb.21 : Totale Leberzellnekrose am 6.Tag nach Knollenblätterpilzvergiftung

3.3.1.2. Die 18-jährige G.W. erkrankte an einer akuten Virus-Hepatitis mit fulminantem Leberversagen. Bei Aufnahme befand sich die Patientin im Leberkoma Stadium IV. Bilirubin 14 mg/100 ml. Die Gerinnungsfaktoren waren unter 30% erniedrigt, Ammoniak im Plasma war auf 2200 ug/100 ml extrem erhöht. Vor Beginn der Hämo-perfusion wurde maschinelle Beatmung erforderlich. Nur während der ersten Hämo-perfusion traten Spontanbewegungen und geringe Reaktion auf Schmerz sowie gering Pupillenlichtreflex auf. Zwei Stunden nach Beendigung der ersten

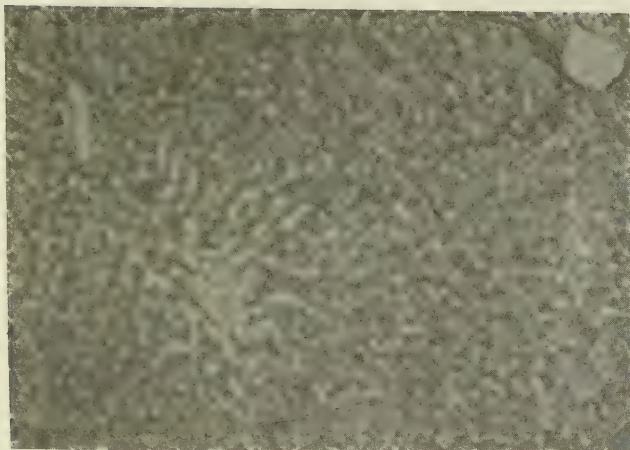


Abb. 22: Leberparenchym 3 Wochen nach Knollenblätterpilzvergiftung mit Leberinsuffizienz. Reste der abgelaufenen Parenchymnekrosen sind noch erkennbar. Zustand nach erfolgreicher Therapie mit Hämoperfusion.

Hämoperfusion Rückfall in Komastadium IV-V. Die beiden weiteren Hämoperfusionen besserten den Zustand nicht. Am 3. Behandlungstag traten therapeutisch nicht beeinflussbar Kreislaufinsuffizienz und Nierenversagen auf. Am 5. Behandlungstag verstarb die Patientin im tiefen Koma. Während der letzten 48 Stunden zeigte das EEG wiederholt O-Linie. Die Histologie des unmittelbar postmortal entnommenen Lebergewebes zeigt Abbildung 23. Es bestand ein ausgeprägtes Hirnödem.

Während der 1. und 2. Hämoperfusion konnte der Ammoniakspiegel (Abbildung 24) insgesamt von 2000 μ g auf 250 μ g pro 100 ml Plasma vorübergehend gesenkt werden. Auch der erhöhte Bilirubinspiegel konnte vorübergehend von 14 mg auf 6 mg/100 ml gesenkt werden. Während der dritten Hämoperfusion wieder Anstieg auf 21 mg/100 ml Serum.

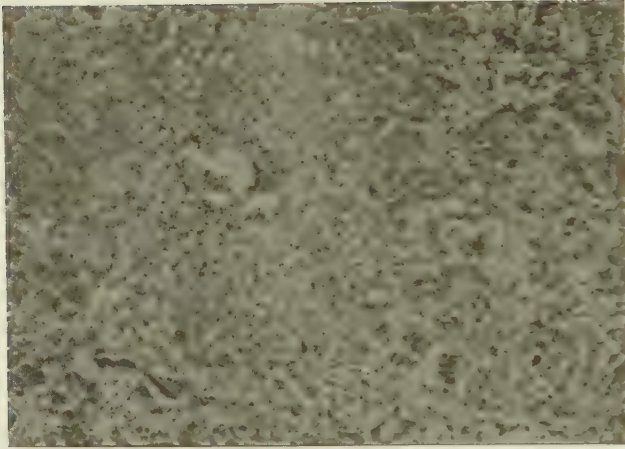


Abb. 23: Totale Leberzellnekrose infolge Virushepatitis mit fulminantem Leberversagen

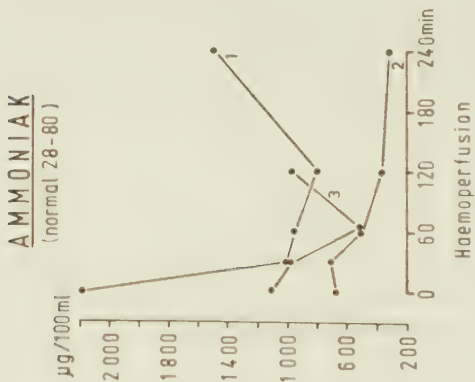


Abb. 24: Ammoniak-Plasmaspiegel während 3 Hämo-perfusionen

Tabelle 10 zeigt die während 3 Hämoperfusionsperioden gemessenen Serum- bzw. Plasmawerte von Acetacetat, Ammoniak, alpha-Aminostickstoff, alpha-Ketoglutarat, freien Fettsäuren und Schilddrüsenhormonen.

Tab. 10

	vor HP	30'HP	60'HP	240'HP	
Acetacetat	0,34	0,63	0,35	0,02	mg/100ml
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
Ammoniak	2210	1019	949	1533	ug/100ml
	681	710	523	378	
	1120	1027	498	980	
alpha-NH ₂	5,5	5,7	5,8	7,7	mg/100ml
	14,2	14,2	13,6	18,0	
	30,3	31,6	34,5	34,0	
alpha-Ketoglut.	0	0	0	0	ug/ml
	8,6	6,3	2,5	4,3	
	7,0	3,9	2,3	3,7	
FFS	1,5	2,4	1,8	0,7	mval/l
	0,9	1,7	1,3	2,3	
	1,4	2,0	1,4	1,8	
T ₃	14	21	17	0	ng/100ml
	17	18	22	18	
	23	22	21	15	
T ₄	6,5	8,3	7,9	3,5	ug/100ml
	2,1	3,9	3,5	4,3	
	0,8	1,7	2,1	3,9	

HP = Hämoperfusion

Acetacetat war während zwei Hämoperfusionen, alpha-Ketoglutarat während einer Hämoperfusion nicht meßbar. Auffallend waren die erniedrigten Schilddrüsenhormon-Konzentrationen im Plasma.

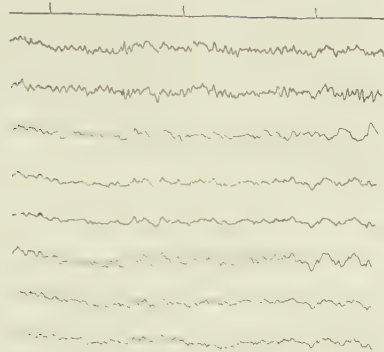
Die Insulinspiegel im Serum waren durchschnittlich mit

56,2 $\pm$ 20 uU/ml (n=15) erhöht, die Glukosekonzentrationen lagen im Mittel bei 179 $\pm$ 16 mg/100 ml . Die Aldosteron- und Cortisol-Konzentrationen waren infolge Substitutionstherapie erhöht und zeigten während den Hämoperfusionen keine Veränderungen.

6 Patienten im Alter zwischen 36 und 60 Jahren litten an fortgeschrittener Leberzirrhose. 3 Patienten fielen infolge Oesophagusvarizenblutung in ein tiefes Coma hepaticum, 2 Patienten postoperativ und 1 Patient nach Alkoholgenuß.

3.3.1.3. Bei dem 48-jährigen Paul N. gelang es, mit Hilfe von Oesophagusvarizen-Kompression und Octapressin-Infusion die Blutung zum Stillstand zu bringen. Im Komastadium IV (gleichzeitig Ascites und Ikterus) wurde eine Hämoperfusion durchgeführt. Nach 4 Stunden Hämoperfusion reagierte der Patient auf Anruf und befolgte einfache Aufforderungen wie "Augen öffnen" und "Mund öffnen". Nach 6 Stunden Hämoperfusion hatte sich die Bewußtseinslage soweit gebessert, daß der Patient zu sprechen versuchte. 4 Stunden später wieder Eintrübung. Der Patient verstirbt am folgenden Tag im Koma.

3.3.1.4. Der 36-jährige H.M. fiel nach wiederholter Oesophagusvarizenblutung in ein Koma Stadium III (Ikterus). Blutungsstillstand mit Linton-Nachlass-Sonde. Unter der Hämoperfusion setzt eine eindrucksvolle Besserung des Komazustandes ein. Nach 2 Stunden ist der Patient ansprechbar, nach 4 Stunden Hämoperfusion beantwortet der Patient Fragen zum Befinden, nach 6 Stunden beantwortet der Patient Fragen zu Ort und Zeit. Die Abbildungen 24 und 25 zeigen das Elektroencephalogramm vor und nach Hämoperfusion. Die Besserung hielt 12 Stunden an, dann erneute Oesophagusvarizenblutung. Weitere Hämoperfusionen waren wegen Schock und anhaltender Blutung nicht möglich. Der Patient verstarb im hämorrhagischen Schock im Leberkoma.



Matzot

Vor Hamoperfusion :

Abb.24

In allen Längs- und Querreihen langsame δ -sec. Aktivität aus dem Delta-Bereich mit diffus eingestreuten Subdilatellen. Grundsätzliches frontales Auftreten schnellerer β -Aktivitäten, möglicherweise medikamentös bedingt. Insgesamt schwere Allgemeinveränderungen.

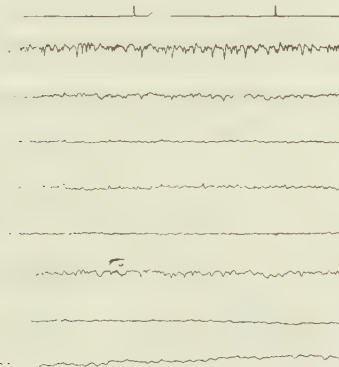


Abb.25

Nach Hamoperfusion :

In allen Ableitungen Grundrhythmus von ca. 10/sec. im α -Bereich mit nur ganz vereinzelt eingestreuten Theta-Wellen. Insgesamt deutliche Besserung mit der Unmöglichkeit, das EEG von einer Normvariante zu unterscheiden.

3.3.1.5. Der 60-jährige Patient H.R. hatte ein Jahr zuvor im Anschluß an eine Nephrektomie wegen Nierencarcinoms eine Komaepisode (Leberzirrhose) überstanden. Nach Operation eines Bridenileus fiel der Patient erneut in ein Leberkoma Stadium IV (Ikterus, Ascites), gleichzeitig traten Pneumonie und Herzinsuffizienz auf. Nach 2 Stunden Hämo-perfusion Reaktion auf Anruf, nach 3 Stunden Öffnen der Augen auf Anruf, nach 4 Stunden Kopfwendung auf Anruf, nach 5 Stunden Hämo-perfusion bewegt der Patient auf Aufforderung hin Arme und Beine und beantwortet Fragen mit entsprechenden Kopfbewegungen. Zwei Stunden nach Beginn der zweiten Hämo-perfusion Blutung aus dem Magen (Magenerosionen), Schock, erneut tiefe Bewußtlosigkeit. Der Patient verstirbt im Lungenödem.

3.3.1.6. Bei der 60-jährigen M.G. entwickelte sich nach mehrmonatigem Ascites infolge Leberzirrhose innerhalb weniger Tage ein tiefes Leberkoma mit Ikterus und Nierenversagen. Die Hämo-perfusion bessert den Zustand nicht, die Patientin verstirbt im Leberkoma.

3.3.1.7. Der 52-jährige K.K. mit dekompensierter Leberzirrhose (Ascites, Ikterus) und Leberkoma Stadium III - IV wurde innerhalb von 2 Wochen 5 Hämo-perfusionen unterzogen. Die Abbildung 26 stellt den Krankheitsverlauf dar.

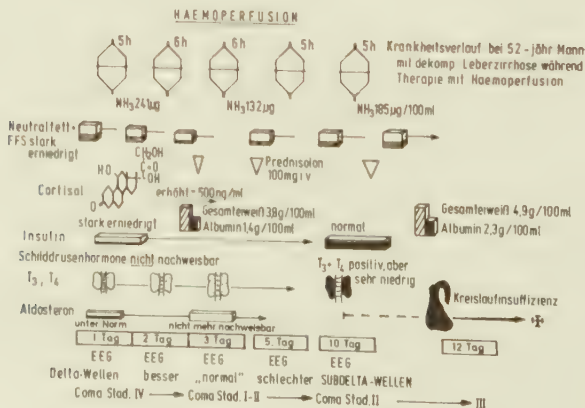


Abb.26

Die Hämoperfusionen 1 - 3 besserten den Zustand des Patienten soweit, daß der Patient wieder Anteil an seiner Umgebung nahm (Abbildung 27 - 31 zeigen den EEG-Verlauf während der Hämoperfusionstherapie), einfache Rechenaufgaben richtig löste (3x17!), örtlich und zeitlich teilorientiert war.

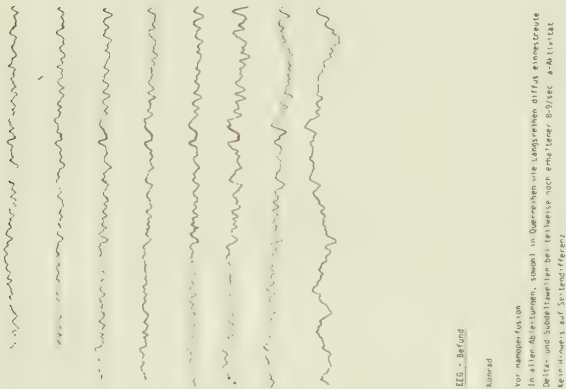


Abb.27

Die Abbildungen 32 und 33 zeigen die Schriftprobe vor der 1.Hämoperfusion und nach der 3.Hämoperfusion. Der Ammoniakspiegel war von 241 ug auf 132 ug/100 ml, der Bilirubinspiegel von 21 mg auf 12 mg/100 ml innerhalb von 3 Tagen abgefallen. Trotz weiterer Hämoperfusionen verschlechterte sich die Bewußtseinslage wieder und der Ikterus nahm zu. Abbildung 31 zeigt die EEG-Kontrolle nach der 5.Hämoperfusion. Vom 10. Behandlungstag an zunehmende Kreislaufinsuffizienz, zwei Tage später verstarb der Patient im Leberkoma.

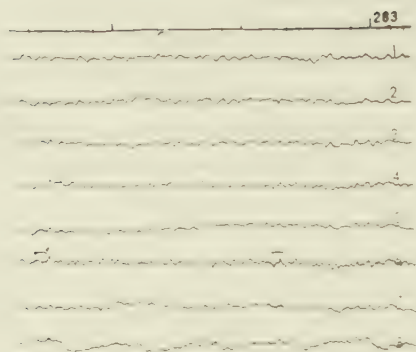


Abb.28

Nach erster Kämpferknoten
Immer noch, jedoch in stark verminderten Maße Auftreten von langsamen Wellen aus
dem Delta- und Subdelta-Bereich, jedoch weit seltener und in Verbindung mit einer
deutlichen Akzentuierung des zugrundeliegenden α -Rhythmus, jetzt mit einer
Frequenz von ca. 9/sec

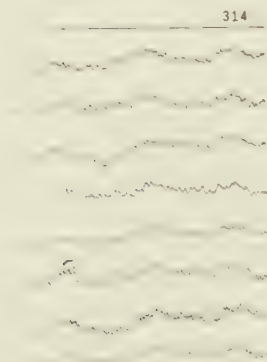


Abb.29

Nach zweiter Kämpferknoten
Weitgehendes Verschwinden der Delta-Wellen bei insgesamt deutlicher Frequenz-
aktivierung im α -Bereich bei etwa 10-11/sec. Darüberhinaus deutlicher on-off-Effekt
möglich. Insgesamt leicht frequenzlabiles EEG, das von einer Normvariante nur
noch schwer zu unterscheiden ist

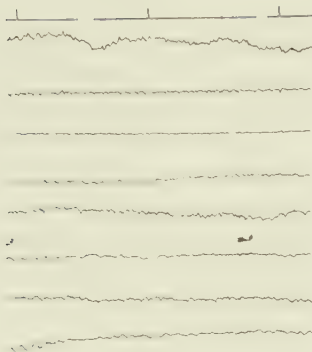


Abb. 30

Nach dritter Hämoperfusion:
Auch hier frequenzlabiles EEG mit nur vereinzeltm Auftreten von Deltawellen bei
gut erhaltener 10-11/sec.-Aktivität mit vereinzeltm dahinterliegenden Theta-Wellen.
Auch dieses EEG ist von einer Normvariante nicht sicher zu unterscheiden.

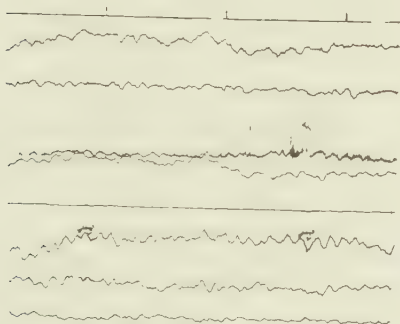


Abb. 31

Konrad

Nach fünfter Hämoperfusion:
Schwere Frequenzverlangsamung mit einer Grundaktivität von etwa 6/sec.,
also aus dem Deltabereich. Darüberhinaus diffus eingelagerte Subdeltawellen
frontal, möglicherweise medikamentös bedingte, in den Grundrhythmus einge-
streute schnelle δ -Aktivität. Schwerste Allgemeinveränderungen.

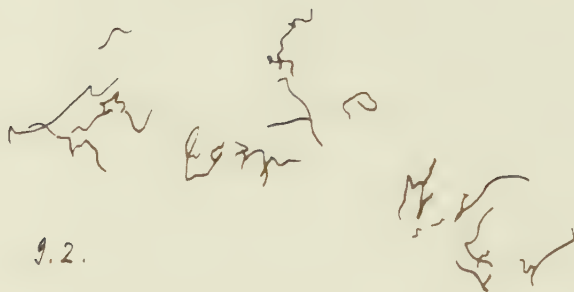


Abb.32 : Schriftprobe vor Hämo-perfusion

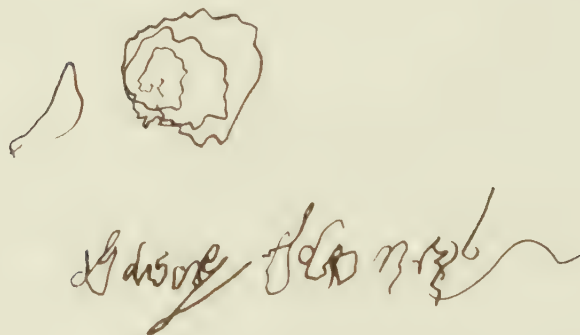


Abb.33 : Schriftprobe nach 2 Hämo-perfusionen

3.3.1.8. Bei der 20-jährigen K.Ö. und der 50-jährigen I.B. handelte es sich um Intoxikationen mit letalen Dosen von Schlafmitteln, zusätzlich trank I.B. 1 Flasche Wein! Beide Frauen kamen im Stadium IV erst 12 Stunden nach Giftaufnahme in Behandlung: Tiefkomatös, ohne ausreichende Spontanatmung, ohne Reflexreaktion, keine Spontanbewegungen.

Nachdem bei K.Ö. trotz 24 Stunden langer forcierter Diurese keine Besserung erreicht worden war, Behandlung mit Hämo-perfusion über 6 Stunden. Nach 3 Stunden Perfusion Reflexe auslösbar, nach 6 Stunden gute Spontanatmung und Reaktion auf Anruf. Fortsetzung der Behandlung mit forcierter Diurese, 12 Stunden später Extubation. Am 5. Behandlungstag Verlegung zur psychiatrischen Weiterbehandlung. Die Patientin hatte die Einnahme von 34 g Carbromal und 1,5 g Diphenhydramin überlebt.

Die Patientin I.B. hatte 5 g Methaqualon, 5 g Barbita-l und 0,5 g Diphenhydramin zusammen mit 1 Flasche Wein eingenommen. Hier waren 3 Hämo-perfusionen erforderlich, um ausreichende Spontanatmung, prompte Schmerzreaktion und Reaktion auf Anruf zu erreichen. Im Anschluß an die 3. Hämo-perfusion kontinuierliche Besserung unter parenteraler Ernährung und Intensivpflege.

10 Tage später kann die Patientin entlassen werden.

Die Abbildungen 34 - 38 zeigen die Hormonspiegel im Plasma während der Hämo-perfusionstherapie der beiden Patientinnen mit Schlafmittelintoxikation. Eine Hormonsubstitution war nicht erfolgt.

Die Aldosteronkonzentrationen stiegen während der ersten 30 Minuten deutlich an (gleichzeitig bestand ein systolischer Blutdruckabfall um 20 mmHg!), fielen dann wieder auf die Ausgangswerte ab.

Die Cortisol-Spiegel zeigten während der Hämo-perfusionen Schwankungen im Normbereich.

Auch die Insulin-Konzentrationen lagen im Normbereich. Allerdings war zu Beginn der Hämo-perfusionen ein Abfall der Insulinspiegel zu beobachten.

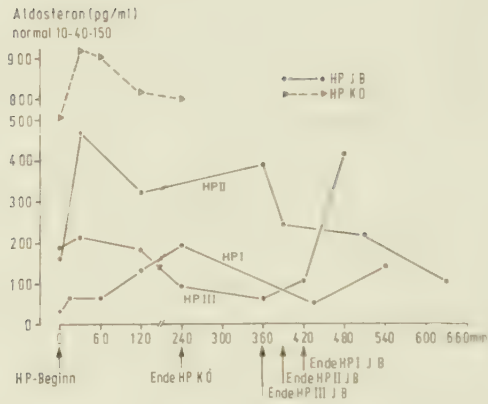


Abb.34 : Aldosteron-Plasmaspiegel während 4 Hämo-
perusionsperioden bei 2 Patienten mit
Schlafmittelintoxikation

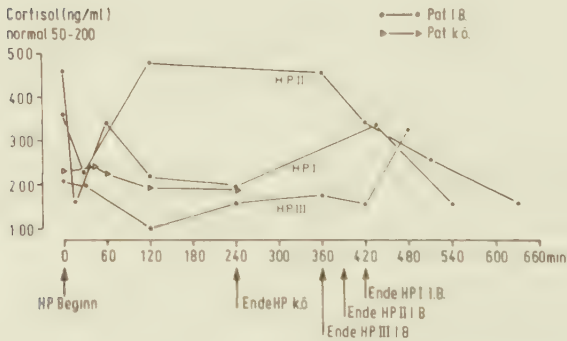


Abb. 35 : Cortisol-Plasmaspiegel während 4 Hämo-
perusionsperioden bei 2 Patienten mit
Schlafmittelintoxikation

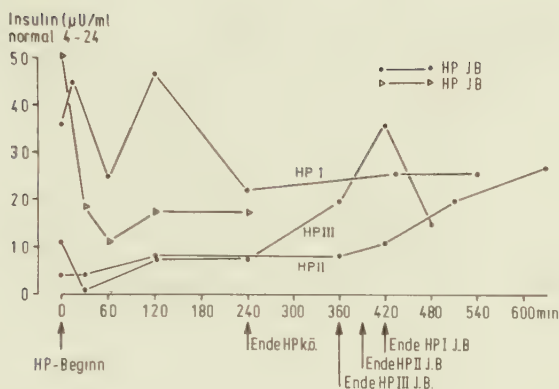


Abb.36: Insulin-Serumspiegel während 4 Hämoperfusionen bei 2 Patienten mit Schlafmittelintoxikation

Die Trijodthyronin-Konzentrationen waren erniedrigt. Während der Hämoperfusionen fiel der T_3 -Spiegel von durchschnittlich $42 \pm 19,9$ ng/100 ml Serum auf $31,7 \pm 16$ ng/100 ml ab, also auf 80% des Ausgangswertes. Die Thyroxin-Konzentrationen lagen im Normbereich. Größere Schwankungen waren nicht zu beobachten, lediglich ein kurzfristiger Abfall zu Beginn der Hämoperfusionsbehandlung.

Die Abbildungen 39 - 43 zeigen die Hormonspiegel während der Hämoperfusionen (n=8) von 5 Patienten mit exogenem Leberkoma.

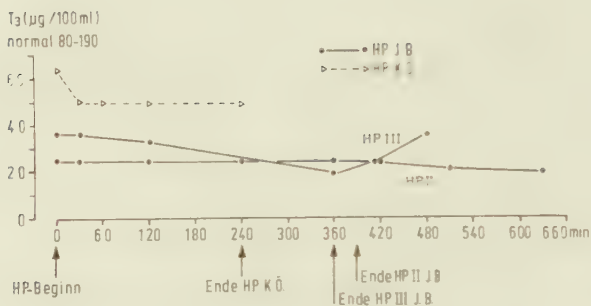


Abb.37: T_3 -Spiegel im Serum während 4 Hämo-
perfusionen bei 2 Patienten mit
Schlafmittelintoxikation

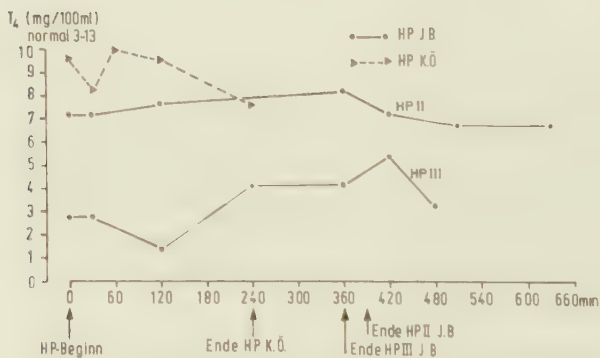


Abb.38: T_4 -Spiegel im Serum während 4 Hämo-
perfusionen bei 2 Patienten mit
Schlafmittelintoxikation

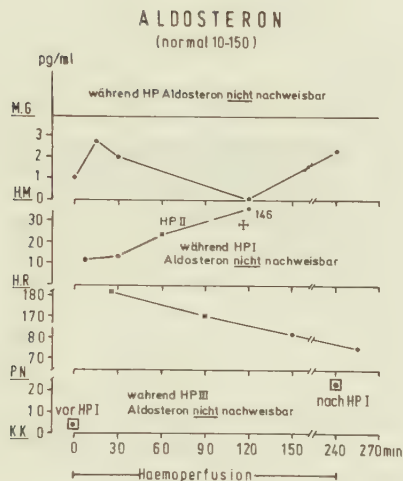


Abb.39: Aldosteron-Plasmaspiegel während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten mit exogenem Leber-koma.

Die Veränderungen der Aldosteronspiegel waren stati-stisch nicht signifikant. Bemerkenswert ist aber, daß bei 3 Patienten Aldosteron im Plasma nicht nachge-wiesen werden konnte ! Im übrigen lagen die Aldo-steron-Konzentrationen auffallend niedrig (außer bei Patient P.N.).

Die Cortisol-Konzentrationen im Plasma waren mit durchschnittlich $262,3 \pm 181,5$ ng/ml im oberen Norm-bereich bzw. erhöht. Während der ersten 15 Minuten Hämo-perfusion fielen die Cortisolspiegel gering um 18% ab. Der anschließende kontinuierliche Anstieg der Cortisol-Konzentrationen bis zum Ende der Hämo-perfusion war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

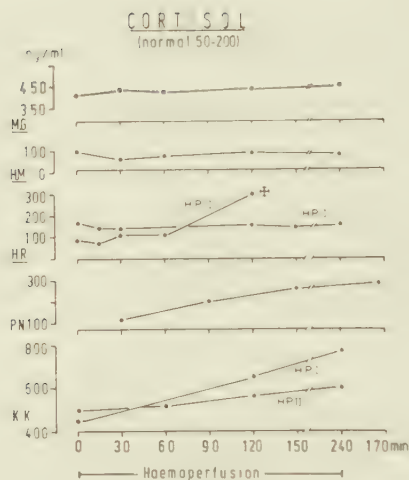


Abb.40: Cortisol-Plasmaspiegel während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Die Veränderungen der Insulin-Serumspiegel waren statistisch nicht signifikant. Bei Patient M.G. war kein Insulin im Serum nachweisbar ! Bei Patient H.R. war nach 120 Minuten Hämo-perfusion kein Insulin mehr nachzuweisen, während der 2. Hämo-perfusion fiel die Insulinkonzentration ebenfalls vorübergehend in einen nicht meßbaren Bereich ab !

Im Durchschnitt lagen bei den Patienten im exogenen Leberkoma die Insulin-Serumspiegel vor Beginn der Hämo-perfusionstherapie bei $7,4 \text{ uU/ml} \pm 6,5 \text{ uU/ml}$.

Die Trijodthyronin-Serumkonzentrationen waren bei allen Patienten im Leberkoma extrem erniedrigt !

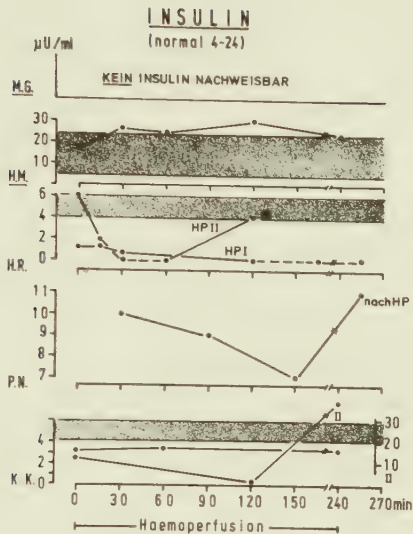


Abb.41: Insulin-Serumspiegel während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Während 5 Hämo-perfusionen war bei 3 Patienten kein Trijodthyronin nachzuweisen. Bei 3 Patienten lag der durchschnittliche T_3 -Spiegel vor Beginn der Hämo-perfusion bei $23,6 \pm 19,7$ ng/100 ml Serum. Die während Hämo-perfusion gemessenen Konzentrationsschwankungen waren statistisch nicht signifikant. Die Thyroxin-Konzentrationen waren bei allen Patienten im Leberkoma ebenfalls erniedrigt mit durchschnittlich $2,1 \pm 1,2$ ug/100 ml. Während 2 Hämo-perfusionen war bei zwei Patienten kein Thyroxin nachweisbar. Bei Patient H.M. sank der Thyroxinspiegel nach 60 Minuten Hämo-perfusion auf "0" ab (Ausgangswert 1,8 ug/100 ml).

Die während Hämo-perfusion gemessenen Schwankungen der Thyroxin-Serumkonzentrationen waren statistisch nicht signifikant.

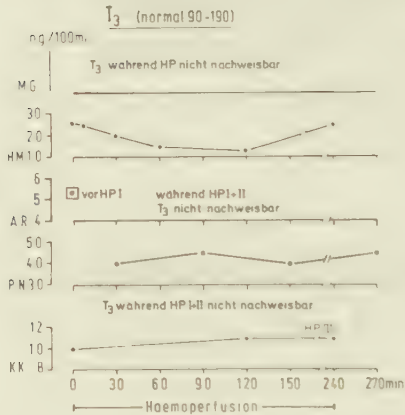


Abb.42: Trijodthyronin-Serumspiegel während 3 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten mit exogenem Leberkoma

Die Ammoniak-Plasmaspiegel waren bei allen Patienten im Leberkoma erhöht, im Mittel auf $216,8 \pm 152,1$ $\mu\text{g}/100$ ml (Abbildung 44). Es gelang bei keinem Patienten, die Ammoniak-Konzentration mit der Hämo-perfusion zu normalisieren. Die Änderungen der Ammoniak-Plasmaspiegel während Hämo-perfusion waren statistisch nicht signifikant.

Die Serumspiegel von Acetacetat und Hydroxybutyrat waren erniedrigt oder lagen im unteren Normbereich (Abbildung 45). Acetacetat lag durchschnittlich bei

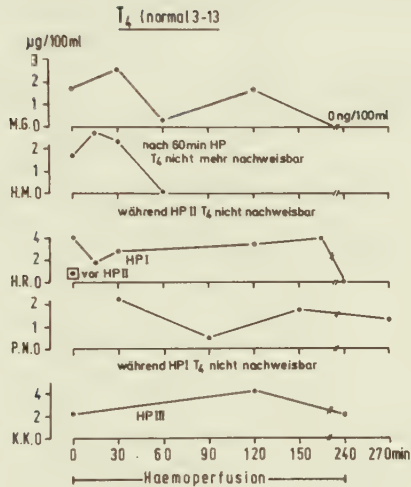


Abb.43: Thyroxin-Serumspiegel während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

0,2 ± 0,1 mg/100 ml, Hydroxybutyrat bei 0,6 ± 0,3 mg pro 100 ml Serum. Der geringe Anstieg der Ketosäuren nach Beendigung der Hämo-perfusionen war statistisch nicht signifikant.

Die Konzentrationen von alpha-Ketoglutarat waren bei allen Patienten im Leberkoma mit durchschnittlich 3,2 µg/ml Serum erhöht. Während der Hämo-perfusionen sanken die Konzentrationen gering ab und lagen nach Beendigung der Perfusionsbehandlung bei 1,4 ± 2,9 µg pro ml! Die Veränderungen waren aber nicht signifikant.

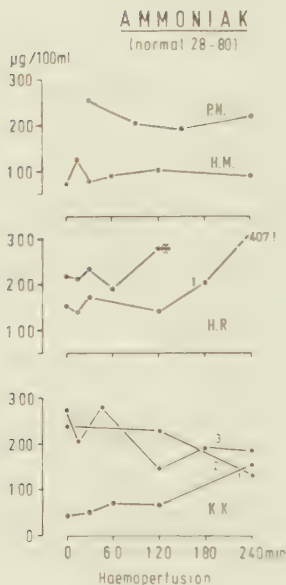


Abb.44: Ammoniak-Plasmaspiegel während 8 Hämoperfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

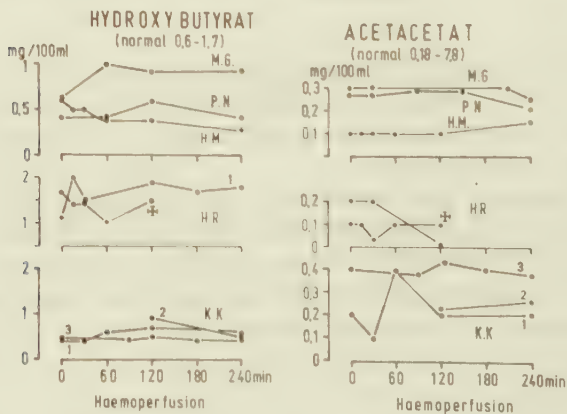


Abb.45: Acetacetat- und β -Hydroxybutyrat-Serumspiegel während 8 Hämoperfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Die Konzentrationen der freien Aminosäuren, gemessen am alpha-Aminostickstoff-Serumspiegel (Abbildung 46), waren mit durchschnittlich $3 \pm 4,1$ mg/100 ml breit gestreut und sowohl erniedrigt wie mäßig erhöht.

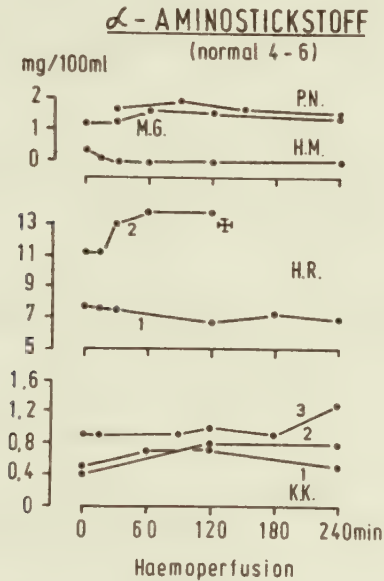


Abb.46: Alpha-Aminostickstoff (freie Aminosäuren im Serum) während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Die Veränderungen der Serumspiegel während der Hämo-perfusionen waren statistisch nicht signifikant.

Die Konzentrationen der unveresterten Fettsäuren im Serum waren mit durchschnittlich $0,9 \pm 0,6$ mval/l nicht erhöht. Der Abfall der Serumspiegel während Hämo-perfusion war statistisch nicht signifikant, siehe Abbildung 47.

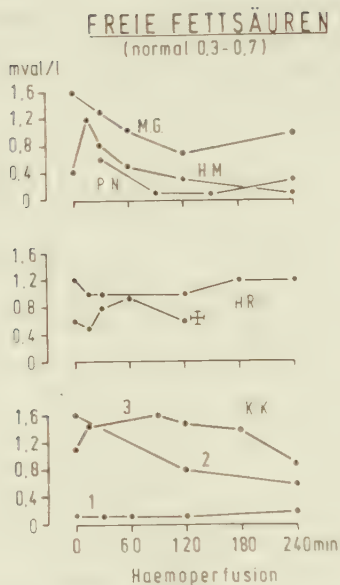


Abb.47: Serumspiegel der freien Fettsäuren während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Die Bilirubin-Serumspiegel (Abbildung 48) lagen im Mittel bei $12,0 \pm 5,8$ mg/100 ml. Es gelang bei keinem Patienten, den Bilirubinspiegel statistisch signifikant zu senken. Im Gegenteil, am Ende der Hämo-perfusionen war das Bilirubin auf durchschnittlich $13,3 \pm 6,4$ mg/100 ml deutlich erhöht ($p = 0,05$, $n=9$).

Die Serum-Eisenspiegel lagen bei allen Patienten mit exogenem Leberkoma im unteren Normbereich ($68,9 \pm 33$ ug/100 ml). Am Ende der Hämo-perfusionen waren die Eisenspiegel signifikant auf $104,3 \pm 32,4$ ug/100 ml angestiegen ($p < 0,01$), siehe Abbildung 49.

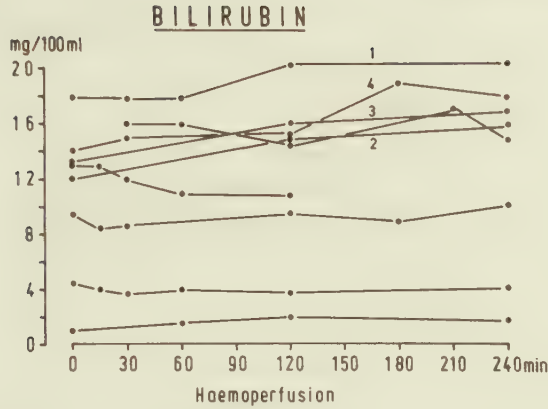


Abb.48: Serum-Bilirubinspiegel während 9 Hämo-perfusionen bei 6 Patienten im exogenen Leberkoma

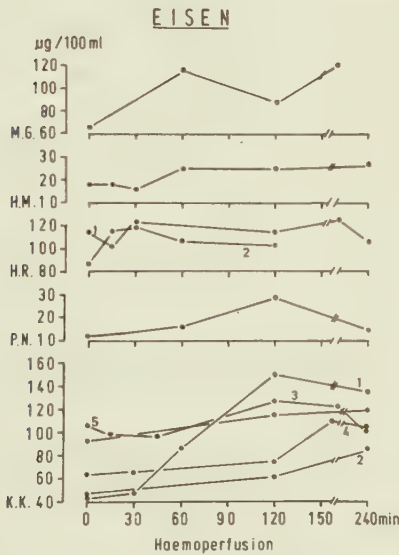
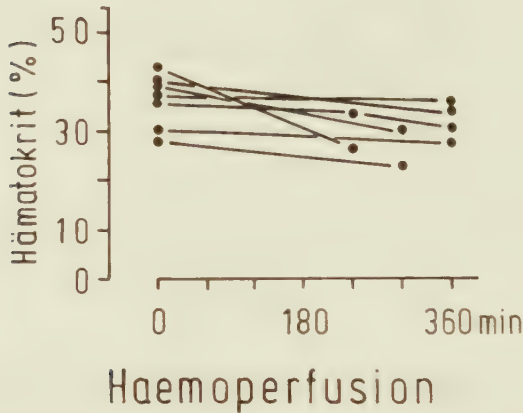


Abb.49: Serum-Eisenspiegel während 10 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Abbildung 50 zeigt das Verhalten des Hämatokrit während 7 Hämo-perfusionen bei exogenem Leberkoma.



Während 6-stündiger Hämo-perfusion fiel der Hämatokrit durchschnittlich von $33,4 \pm 4,6$ % signifikant auf $29,1 \pm 6,7$ % ab ($p < 0,01$).

Die alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Aktivitäten stiegen während 4 Stunden Hämo-perfusion ebenfalls signifikant an ($p < 0,01$).

Die Leukozyten-Zahl fiel während 6 Stunden Hämo-perfusion von durchschnittlich $16000 \pm 7000/\text{mm}^3$ auf $9000 \pm 6000/\text{mm}^3$ signifikant ab ($p < 0,01$, $n = 10$), ebenso signifikanter Abfall der Thrombozyten-Zahlen (Abbildung 51), im Mittel nach 6 Stunden Hämo-perfusion um 38 %.

Die Harnstoff-Konzentrationen im Serum änderten sich während der Hämo-perfusionen nicht signifikant (Abb.52).

Die Harnsäure-Serumspiegel fielen von durchschnittlich $8,9 \pm 4,0$ mg/100 ml auf $6,8 \pm 3,4$ mg/100 ml signifikant ab (Abbildung 53), ebenso die Kreatinin-Spiegel von $2,0 \pm 0,7$ auf $1,6 \pm 0,6$ mg/100 ml Serum ($p < 0,01$).

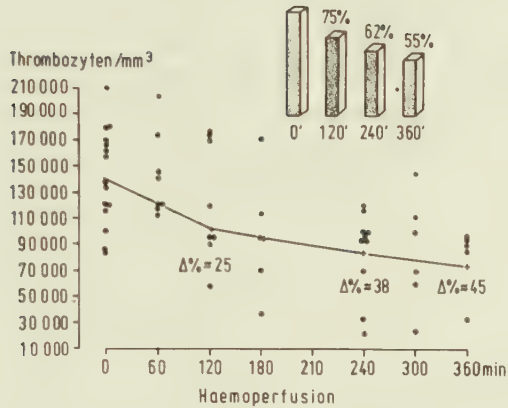


Abb. 51: Verhalten der Thrombozytenzahl während 21 Hämo-perfusionen bei 10 Patienten im Leberkoma. Die Mittelwerte zu bestimmten Zeiten sind durch eine Linie verbunden, es ist die prozentuale Verminderung der Thrombozytenzahl angegeben.

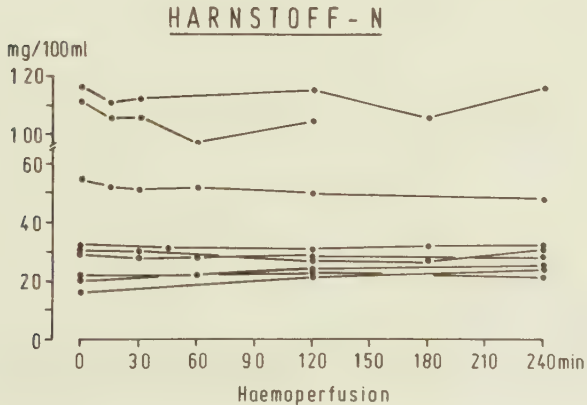


Abb. 52: Verhalten der Harnstoff-Konzentrationen im Serum bei 5 Patienten im Leberkoma während 9 Hämo-perfusionen. Keine signifikante Veränderungen.

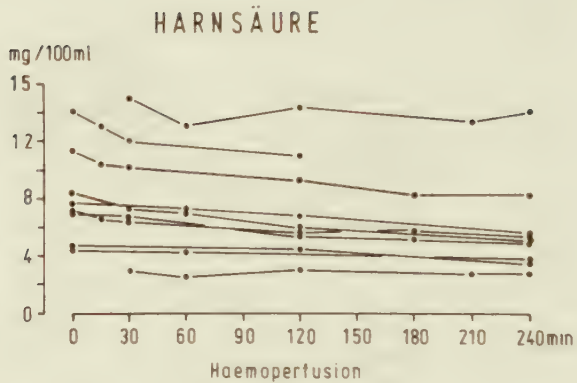


Abb. 53: Harnsäure-Serumspiegel während 10 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma. Signifikanter Abfall ($p < 0,01$)

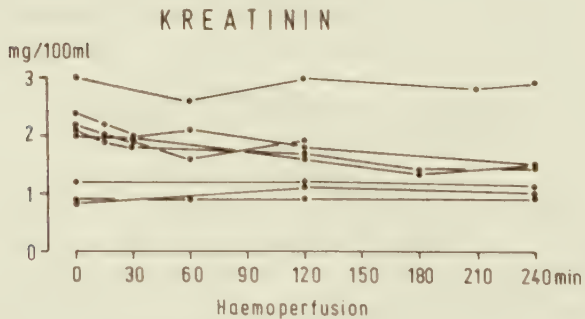


Abb. 54: Kreatinin-Serumspiegel während 8 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma. Signifikanter Abfall ($p < 0,01$)

Die Blutzucker-Konzentrationen fielen lediglich während der ersten 15 Minuten Hämo-perfusion signifikant von durchschnittlich $124,0 \pm 42$ mg/100 ml auf 104 ± 28 mg/100 ml ab ($p < 0,05$, $n=10$). Nach Beendigung der Hämo-perfusionen lagen die Blutzuckerspiegel im Mittel mit 136 ± 54 mg/100 ml höher als vor Beginn, dieser Anstieg ist aber nicht signifikant (Abbildung 55).

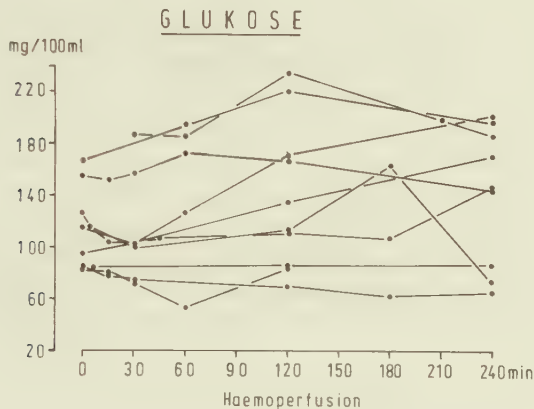


Abb.55: Verhalten der Glukose-Serumspiegel während 9 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma

Die Konzentrationen von Gesamteiweiß, Albumin (Abb.56), Triglyceriden, Cholesterin, Natrium, Chlor, Kalium, Magnesium, Calcium und anorganischem Phosphor im Serum zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen während Hämo-perfusion.

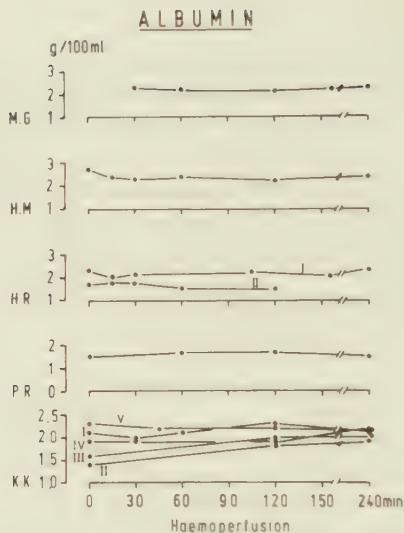


Abb.56: Albumin-Serumspiegel während 10 Hämo-perfusionen bei 5 Patienten im exogenen Leberkoma. Keine statistisch signifikante Veränderung.

3.3.2. Diskussion

Es wurden 28 Hämo-perfusionen bei insgesamt 12 Patienten durchgeführt. 6 Patienten befanden sich im exogenen Leberkoma, 4 Patienten im endogenen Leberkoma, 2 Patienten im Koma infolge Schlafmittelvergiftung.

Bei allen Patienten war die Prognose auf Grund klinischer Erfahrung sehr ernst bzw. hoffnungslos. 4 Patienten überlebten das Koma und konnten nach Hause entlassen werden, davon 2 Patienten nach Leberkoma infolge Knollenblätterpilzvergiftung und 2 Patienten nach Schlafmittelintoxikation. Bei 4 Patienten im exogenen Leberkoma auf dem Boden einer Leberzirrhose konnte infolge Hämo-perfusion der Zustand vorübergehend gebessert werden.

3.3.2.1. Endogenes Leberkoma

Die Prognose des Leberkomas ist unterschiedlich. Liegt ein Koma infolge akuten Versagens einer bisher vermutlich gesunden Leber vor (endogenes Leberkoma), hängt der Verlauf u.a. von der Ätiologie der Erkrankung, vom Alter des Patienten, von Begleitkrankheiten und vom erreichten Komastadium ab. Die prospektiv durchgeführte Studie des "National Institute of Health" in den USA erfaßte über 600 Patienten mit akutem Leberversagen und ermittelte eine Überlebensrate von 17,6 % einschließlich aller z.Z.angewandten Therapieverfahren (nicht Hämo-perfusion) (150). Die Überlebensrate des Virushepatitis A - bedingten Leberversagens lag bei 17,2 %, bei 18,4 % infolge Serumhepatitis. In der Altersgruppe zwischen 15 und 44 Jahren überlebten 22,1%, in der Altersgruppe über 45 Jahren nur noch 5 % ! Vergleicht man die Angaben anderer Autoren, liegt die Letalität des akuten Leberversagens zwischen 80-90 % (16,47,144,165). In der Bundesrepublik Deutschland verstarben 1971 rund 400 Menschen an akutem Leberversagen(146).

Wir behandelten 4 Patienten mit akutem Leberversagen. Gemessen an den statistischen Ergebnissen hatten die beiden verstorbenen Patienten (Amanita-phalloides-Intoxikation, Virushepatitis) die schlechtere Prognose als die beiden Patienten, welche das Leberversagen überlebten. Die verstorbenen Patienten waren in ein Komastadium IV gefallen, die erfolgreich behandelten Patienten hatten nur Komastadium II - III erreicht(44, 144). Bei den beiden verstorbenen Patienten hatte die Hämo-perfusion weder die Bewußtseinslage noch vorübergehend den Krankheitsverlauf gebessert. Offenbar konnte hier das Entgiftungsverfahren nichts ausrichten, da die Voraussetzung zur Erholung nicht gegeben war: Nämlich die Fähigkeit der diffus nekrotischen Leber zu regenerieren. Die Abbildungen 21 auf Seite 41 und 23 auf Seite 43 demonstrieren eindrucksvoll den Leberzerfall.

Beide Lebergewebe wurden innerhalb von 5 Minuten postmortal entnommen. In solcher Situation totaler Leberparenchymnekrose ist jede Therapieform, welche nur eine Teilfunktion der Leber zeitweise übernimmt, erfolglos (53,166).

Bei den beiden Patienten, die das Leberversagen überlebten, war die Prognose sehr ernst, gemessen an der Menge des eingenommenen Giftes (200 g Amanita-phalloides-Frischpilz!) und am Sturz der Gerinnungsfaktoren (42,69, 84,111,130).

Aus folgenden Gründen entschlossen wir uns, schon im Stadium II-III des Leberkomas infolge Knollenblätterpilzvergiftung die Hämoperfusion einzusetzen:

1. Die beschichtete Kohle adsorbiert bevorzugt mittelmolekulare Substanzen (38, siehe Seite 28). Die Phallo- und Amatoxine liegen in dieser Größenordnung.
2. Trotz möglicher Albuminbindung der Pilzgifte (26) ist eine Kohleadsorption möglich (siehe Seite 30).
3. Infolge des enterohepatischen Kreislaufes und infolge tubulärer Rückresorption der Pilzgifte (60,64,66) ist auch 24 Stunden nach Pilzverzehr ein Anfluten noch nicht zellulär gebundener Pilzgifte im Blut möglich. Außerdem wurden bei einem Patienten 18 Stunden nach Pilzmahlzeit noch Pilzreste im Magen gefunden !
4. Frühzeitige Hämoperfusion vermindert vielleicht zusätzliche Schädigung der Leber durch endogen anfallende toxische Stoffwechselmetaboliten.

Die einzige bis zum Zeitpunkt unserer Behandlung bei Knollenblätterpilzvergiftung durchgeführte Hämoperfusion erfolgte im Komastadium IV (70).

Auf Grund der oben aufgeführten Argumente, auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse und auf Grund der erfolgreichen Therapie bei 2 Patienten halten wir den frühzeitigen Einsatz der Hämoperfusion bei der Knollenblätterpilzvergiftung schon vor Beginn fortgeschrittener Leberkoma-Symptomatik für gerechtfertigt.

Erst umfangreiche kontrollierte klinische Studien können die Effektivität einer neuen Behandlungsmethode des akuten Leberversagens beweisen (56). Allerdings ist dies

im Erfahrungsbereich einzelner Kliniken selten möglich, da endogene Leberkomata nicht häufig sind (1,116,144) , besonders infolge Knollenblätterpilzvergiftung.

So registrierte BÖTTICHER in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 10 - 20 Todesfälle infolge Pilzvergiftung, davon entfielen 90 - 95 % auf den Knollenblätterpilz(22).

3.3.2.2. Exogenes Leberkoma

Das Leberkoma ist häufigste Todesursache der Leberzirrhose (98). Der akute Typ des exogenen Leberkomas trifft meist plötzlich auf ohne Vorboten, besonders bei stark ikterischen Zirrhosepatienten mit Ascites. In der Regel ist anamnestisch eine auslösende Ursache nachweisbar, zum Beispiel Oesophagusvarizenblutung, Alkoholexzess oder ein chirurgischer Eingriff (Tabelle 9 auf Seite 38). Die Prognose ist umso schlechter, je mehr Zeichen der dekompensierten Leberfunktion vorliegen, etwa Ikterus, Ascites, Mangel an Gerinnungsfaktoren, Hypalbuminämie und ausgeprägte Oesophagusvarizen (15,57,122,123,144), und je länger die Zirrhose besteht (151).

5 Jahre nach Diagnosestellung "Leberzirrhose" leben bei komplikationslosem Verlauf noch 40 - 70 % (96,122, 123,151), besonders beeinflusst von Alkoholabstinenz oder weiterem Trinken (123). Aber nur 4 - 8 % der Leberzirrhosen sind komplikationslos. Bei Untersuchungen an unausgewählten Zirrhosen lebten nach 5 Jahren nur noch 17 % (96,151). Nur 60% der Leberzirrhotiker überleben das erste Leberkoma. 5 Jahre nach dem ersten Koma leben weniger als 10 % (151).

Neben dem Koma ist die häufigste Todesursache bei Leberzirrhose die Oesophagusvarizenblutung. Die Letalität der ersten Blutung wird mit 50 - 80 % angegeben (52,81,98). Die meisten dieser Patienten sterben am haemorrhagischen Schock im gleichzeitig ausgelösten Koma, aber weniger infolge des Leberkomas (151) .

Tabelle 11: Befunde der 6 Patienten, die im exogenen Leberkoma mit Hämoperfusion behandelt wurden

	Alter (Jahre)	Zirrhose- Dauer (Jahre)	Ikterus NH ₃ >	Ascites	Albumin < 3 g%	Blutg.	Koma- ursache
M.G.	60	10	+/+	+	+		Op.
H.R.	60	4	+/+		+		Op.
K.K.	52	6	+/+	+	+		C ₂ H ₅ OH
P.N.	48	2	+/+	+	+	2x	Blutung
K.F.	47	5	+/+		+	3x	Blutung
H.M.	36	5	+		+	3x	Blutung

Wie aus Tabelle 11 zu entnehmen ist, gehörten die von uns mit Hämoperfusion behandelten Patienten ausnahmslos der Gruppe mit schlechter Prognose an.

Die Bewußtseinslage von 5 dieser 6 Patienten konnte infolge Hämoperfusion eindrucksvoll gebessert, die Elektroencephalogramme z.T. "normalisiert" werden (siehe Seite 46 und 48). Ebenso wie WILLIAMS beobachteten wir keinen statistisch signifikanten Ammoniak-Abfall (70), auch nicht bei wiederholten Perfusionen (Seite 47).

Diese Beobachtung weist daraufhin, daß Ammoniak für die Auslösung des Komas nicht die entscheidende Rolle zukommt (38,88,144). Im Gegensatz zu den Messungen von WILLIAMS et al. bei 17 Hämoperfusionen (11 Patienten) konnten wir bei 11 Hämoperfusionen (7 Patienten) keinen signifikanten Abfall der freien Aminosäuren feststellen (70). Allerdings war der Serumspiegel an freien Aminosäuren (alpha-Aminostickstoff) bei unseren Patienten erniedrigt im Gegensatz zu den Patienten mit endogenem Leberkoma. WILLIAMS behandelte nur Patienten mit akutem Leberversagen. Der von uns beobachtete niedrige Aminosäurespiegel ist wahrscheinlich verursacht durch eine verminderte Syntheseleistung, durch das Vorliegen nur

vereinzelter, umschriebener Nekrosebezirke und infolge zusätzlicher Cholestase (144).

Die erniedrigten Ketonspiegel und erhöhten alpha-Ketoglutaratspiegel im Serum sind Hinweis auf die fortgeschrittene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels (143). Eine Besserung der Stoffwechselsituation während und nach Hämo-perfusion war nicht zu beobachten.

Der nur geringe Abfall des Serum-Bilirubin während Hämo-perfusion und Anstieg nach Beendigung der Hämo-perfusion entspricht den Beobachtungen von WILLIAMS et al. (70). Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Hämo-perfusionen durch Kunstharze oder durch Albuminbeschichtete Agaröse waren imstande, Bilirubin zu entfernen (70, 121, 156, 157). Über den Grad der Schädigung durch anhaltend hohe Bilirubinämie ist nichts bekannt.

Das Verhalten der Serum-Konzentrationen von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin entsprach dem Ergebnis unserer experimentellen Untersuchungen und den Erfahrungen anderer Autoren mit beschichteter Holzkohle (9, 11, 19, 31, 33, 51, 55, 79, 100, 172).

Alles in allem: Die Hämo-perfusionen hatten die Bewußtseinslage und die elektrische Hirnaktivität der Patienten im exogenen Leberkoma eindrucksvoll gebessert, ohne daß gleichzeitig signifikante Veränderungen im gestörten Kohlenhydrat- und Aminosäure-Stoffwechsel zu beobachten waren. Wie das Beispiel der Behandlung von K.K. (siehe Seite 47) zeigt, ist eine intermittierende Hämo-perfusion des chronischen, episodischen Leberkomas vorübergehend erfolgreich möglich. Aber alle 6 Patienten sind an den Komplikationen der Leberzirrhose verstorben: An Blutungen aus Oesophagusvarizen, im Schock oder im Koma, welches als Endstadium einer fortgeschrittener Leberzirrhose irreversibel war.

3.3.2.3. Nebenwirkungen der Hämo-perfusion

Während bei kompensierten Leberzirrhosen der Plasma-Aldosteron-Spiegel im Normbereich liegt (144,155), wird er bei dekompensierten Zirrhosen in der Mehrzahl der Fälle erhöht gefunden (105,108,155) .

Die Halbwertszeit von Aldosteron beträgt 33 Minuten, wobei der Abbau vorwiegend in der Leber stattfindet (54,108,144). Selbst bei Reduktion des hepatischen Plasmaflusses unter 500 ml/min soll die Zirrhoseleber noch 70 % des Aldosterons aus dem Plasma eliminieren können (155) . Das bedeutet, daß erhöhte Aldosteronspiegel bei dekompensierter Leberzirrhose weniger infolge gestörter hepatischer Clearance bewirkt werden, als vielmehr durch eine gesteigerte Hormonsekretion.

Angiotensin II ist unter dem Einfluß von Renin der stärkste Stimulator für die Aldosteronsekretion in Schockzuständen, bei Natrium - und Volumenmangel (97). Wider Erwarten war bei den von uns untersuchten Patienten im exogenen Leberkoma der Aldosteronspiegel zum Teil extrem erniedrigt. Die Beobachtung, daß bei den gleichen Patienten die Cortisol-Plasmaspiegel erhöht waren, spricht dafür, daß die Biosynthese der Corticoide in der Nebennierenrinde nicht gestört war. Offenbar fehlte bei den Patienten der Stimulus zur Aldosteronproduktion oder dieser wurde nicht wirksam. Eine Erklärung könnte sein, daß in der komatösen Endphase der chronischen Lebererkrankung eine ausreichende hepatische Angiotensinogen-Synthese nicht mehr stattfand. Trotz erhöhter Reninsekretion wäre dann mangels Substrates eine gesteigerte Aldosteronstimulation nicht möglich. Die Situation entspräche der Beobachtung am nephrektomierten Tier, wo der Anstieg des Aldosterons im Schock nur 20 % der Werte betrug (infolge Mangels an Renin) , die bei belassenen Nieren gemessen wurden (159). Neuere Untersuchungen bei Leberversagen fanden ebenfalls keine erhöhten Aldosteronspiegel (114) .

Bemerkenswert ist bei den von uns untersuchten Patienten, daß bei 3 Patienten während der Hämoperfusion kein Aldosteron im Plasma nachgewiesen werden konnte. 2 dieser Patienten hatten während der Hämoperfusion Blutdruckwerte systolisch nur 90 - 100 mmHg.

Während der intermittierenden Hämoperfusions-Behandlung von K.K. (Seite 47) entwickelte sich eine zunehmende Kreislaufinsuffizienz, die anfangs zwischen 5 und 20 pg/ml gemessenen Aldosteron-Plasmaspiegel waren während der 3. Hämoperfusionsperiode nicht mehr nachweisbar. Bei einem weiteren Patienten (P.N.) fiel die Aldosteron-Konzentration während Hämoperfusion auf 40% vom Ausgangswert ab.

Auf Grund der hohen Aldosteron-Clearance in vitro und auf Grund der extrem erniedrigten Aldosteronspiegel ist im exogenen Leberkoma während Hämoperfusion eine vorübergehende Zunahme des "Aldosterondefizits" möglich. Sollten weitere Untersuchungen diese Befunde bestätigen, wäre bei bedrohlichem Blutdruckabfall im Koma eine Substitution von Aldosteron und/oder Angiotensin angezeigt!

Im Gegensatz zu den leberkranken Patienten war bei den Patienten mit Schlafmittelvergiftung die Hormonregulation ungestört: Die Aldosteronspiegel lagen im Normbereich bzw. waren in der Phase des Volumenentzugs in den extrakorporalen Kreislauf hinein zu Beginn der Hämoperfusion erhöht.

Das Plasma-Cortisol lag bei allen Patienten während Hämoperfusion im Normbereich oder war erhöht. Der Anstieg der Cortisol-Konzentration während Hämoperfusion war sogar signifikant. Bei Leberkrankheiten gilt ein Cortisolmangel als ungewöhnlich (144), obgleich Nebennierenrinden-Atrophien bei Patienten mit Leberzirrhose beschrieben wurden (13). Auch wurden trotz normaler Plasmacortisolspiegel bei Lebererkrankungen relative Nebennierenrinden-Insuffizienzen beobachtet (119), welche erst in Stress-Situationen, wie zum Beispiel im Koma, demaskiert werden (27). Bei wiederholten und über Stunden an-

dauernden Hämoperfusionen kann im Leberkoma vielleicht im Einzelfall eine Cortisolsubstitution erforderlich werden, da entsprechend unserer in-vitro-Ergebnisse Cortisol von der Kohle gut adsorbiert wird und nur der nicht an Protein gebundene Cortisolanteil hormonell aktiv ist (54).

Ogleich die Insulin-Serumspiegel bei den Patienten im exogenen Leberkoma im unteren Normbereich lagen, wurde nur während 2 Hämoperfusionsperioden ein stärkerer Abfall des Insulinspiegels bis auf nicht meßbare Konzentrationen beobachtet. Die gleichzeitig gemessenen Blutzuckerspiegel lagen im Normbereich oder waren erhöht. Wie die Abbildung 57 zeigt, lagen die

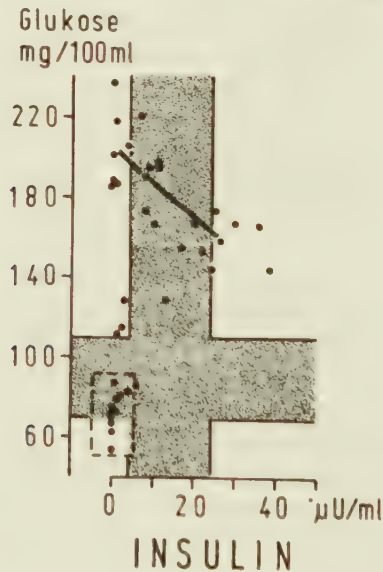


Abb.57

Blutzuckerspiegel während der Hämoperfusion um so höher, je niedriger die Insulinkonzentrationen waren. Lediglich bei Patient H.R. (umstrichene Punktegruppe) waren Blutzucker- und Insulinspiegel erniedrigt ! Hierbei handelte es sich um den Patienten, bei dem

während der Hämoperfusion die Insulinkonzentration auf nicht meßbare Werte absank. Im übrigen zeigen die Ergebnisse, daß schwerwiegende Störungen der Insulin- und Glukoseregulation während der Hämoperfusion nicht zu erwarten sind.

Bei allen Patienten im Leberkoma waren - im Gegensatz zu den Schlafmittelintoxikationen - die Schilddrüsen-Hormonspiegel im Serum erniedrigt. Trijodthyronin wies niedrigere Spiegel auf (bei 2 Patienten war kein T_3 nachweisbar!) als Thyroxin, da infolge der gestörten Leberfunktion offenbar nicht mehr genügend Thyroxin in Trijodthyronin umgebaut werden konnte (144). Hinzu kommt die leichtere Adsorbierbarkeit des T_3 an Kohle infolge des geringeren an Eiweiß gebundenen Anteils (54). Eine Verminderung des eiweißgebundenen Jods im Serum (PBI) wurde bei Leberzirrhosen und bei Virushepatitis beschrieben (87,91,144). Infolge Verminderung der Vehikelpoteine für Schilddrüsenhormone, besonders des "thyroxinbindenden Präalbumins" (TBPA) und unterschiedlich des "thyroxinbindenden Globulins" (TBG) sinkt der Anteil an eiweißgebundenen Schilddrüsenhormonen und damit die Gesamthormonmenge im Serum (112). Da aber nur das "freie" Hormon biologisch aktiv ist und in die Zellen eindringen kann (54,87), sagt der Gesamthormonspiegel im Serum wenig über die Stoffwechselsituation aus (112). Wenn auch manche Symptome des Leberkomas mit Erscheinungen fortgeschrittener Schilddrüsenunterfunktion übereinstimmen (87), läßt sich eine Aussage über euthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellaage bei fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung nur mit der Bestimmung des freien Thyroxin machen (87,91). Tatsächlich soll bei Leberzirrhose eine Zunahme des Verhältnisses von freiem Thyroxin zum Gesamthormon vorliegen (87,91). Messungen des freien Thyroxinspiegels ergaben bei Leberzirrhosen variable Konzentrationen, aber das durchschnittliche Angebot war normal (99). Eine Verschlechterung der Stoffwechsellaage ist auch bei intermittierender Hämoperfusion nicht zu erwarten, da bei normaler Schilddrüsenfunktion der Bedarf an freien,

physiologisch wirksamen Schilddrüsenhormonen gedeckt werden kann, solange eine ungestörte Sekretion des thyreotropen Hormons (TSH) stattfindet(112).

Sowohl vom Aldosteron wie auch vom Thyroxin wird eine Beeinflussung des Wasser- und Elektrolythaushaltes besonders auch im Hirnzellbereich angenommen(112,171). Dem Aldosteron wird ein cerebraler "antiödematöser Effekt" zugeschrieben (95). Umgekehrt wäre dann ein das Hirnödem fördernder Mangel an Aldosteron, wie er beim Leberkoma zu beobachten ist, theoretisch möglich. Auch Schilddrüsenhormonmangel ist u.a.gekennzeichnet durch eine myödematöse Durchtränkung von Geweben(99,112). Um der Frage nach einem Mangel an freiem,biologisch wirksamen Thyroxin im Leberkoma nachzugehen, müßten an einem entsprechend großen Krankengut freies Thyroxin und thyreotropes Hormon im Leberkoma gemessen werden. Solche Untersuchungen stehen -soweit bekannt- aus. Diese könnten vielleicht zum Verständnis der Genese des Hirnoedems im Leberkoma beitragen. Cerebrale Hypoxie und endogene Intoxikation sollen die Entstehung des beim akuten Leberversagen nicht seltenen Hirnoedems nur zum Teil erklären(117,149,153).

Wegen des signifikanten Abfalls der Harnsäure und des Kreatinins im Serum unter Hämo-perfusion, wurde diese allein und kombiniert mit Hämodialyse erfolgreich bei Urämie eingesetzt(31,33,38,55,41,127). Bei Nierenversagen infolge Leberinsuffizienz ist der zusätzliche Clearance-Effekt der Kohle für harnpflichtige Substanzen zweifellos von Vorteil.

Entsprechend unseren experimentellen Beobachtungen muß auch bei Hämo-perfusion in vivo mit Hämolysen gerechnet werden: Anstieg von Serumeisen und HBDH-Aktivität sowie Abfall des Hämatokrit waren nach 6 Stunden Hämo-perfusion statistisch signifikant. Die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten bei Leberversagen (144) dürfte zusätzlich die Hämolysen infolge Traumatisierung der Blutkörperchen während der Kohlepassage fördern.

Einen wesentlichen nachteiligen Effekt hat die perfusionsbedingte Hämolysen kaum, zumal während der Leber-

komabehandlung häufig Bluttransfusionen erforderlich sind. Ebenso dürfte der Abfall der im Leberkoma meist erhöhten Leukozytenzahlen wenig klinische Bedeutung haben, da die Leukozyten nach Beendigung der Hämoperfusion in den folgenden Stunden wieder ansteigen. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen von WATSON et al. (154).

Der Thrombozytenverlust von durchschnittlich 38 % während 6-stündiger Hämoperfusion entspricht den Beobachtungen anderer Autoren (70, 152, 154).

GAZZARD et al. führten Schleimhautblutungen, die bei Patienten im Leberkoma während der Hämoperfusion auftraten, auf den Thrombozytenverlust zurück (70).

Zweifelloos ist dieser unerwünschte Plättchenverlust ein Risikofaktor bei der Therapie des akuten Leberversagens, wobei schon Mangel an Gerinnungsfaktoren und disseminierte intravasale Gerinnung eine zusätzliche Blutungsgefahr bedeuten.

4. Indikationen der Kohle-Hämoperfusion

Da die Prognose des Leberkomas wesentlich von der hepatischen Parenchymreserve abhängt, ist es verständlich, daß die Chancen neuerer Therapieverfahren (Tabelle 12) beim terminalen Leberkoma einer Leberzirrhose sehr gering sind. Die Voraussetzung für den Therapieerfolg ist beim exogenen Leberkoma meist nicht vorhanden: Die kurzfristige Überbrückung des Leberversagens bis zum Wiedereinsetzen ausreichender Leberfunktion. Echte Therapieerfolge mit den in Tabelle 12 aufgeführten Verfahren wurden beim endogenen Leberkoma infolge Virushepatitis oder infolge Intoxikation beschrieben. Das gilt wahrscheinlich auch für die Hämoperfusion, welche zum Überleben des endogenen Leberkomas beitrug. Bisher wurden die Ergebnisse von Kohle-Hämoperfusionen bei insgesamt 45 Patienten mit akutem

Leberversagen publiziert (14,20,34,40,70). Von diesen Patienten haben 44 % das Leberkoma überlebt (n = 20).

Tabelle 12: Technische Hilfsmittel zur Behandlung des Leberkomas

Hämodialyse (94)

Austauschtransfusion (150)

Plasmaphorese (102)

Kreuzaustauschtransfusion (147)

Mensch - Mensch

Mensch - Affe

Extrakorporale heterologe Leberperfusion (138)

Temporäre Kadaverleberimplantation (142)

Lebertransplantation

Hämooperation durch beschichtete Kohle

Kunstmembranfixierte Leberenzyme (25,32)

Die Beurteilung des Erfolges einer neuen Behandlungsmethode bei akutem Leberversagen schwierig. Die Krankheitssituationen weichen erheblich voneinander ab (z.B. Alter, Ätiologie, Komplikationen, Intensivpflege!). Die Fallzahlen einzelner Arbeitsgruppen sind klein. Bei akutem Leberversagen besonders infolge Virushepatitis ist mit Spontanremissionen zu rechnen (16,113,150).

Der Wert einer neuen Behandlungsmethode kann sich aber u.a. danach richten, ob a) eine Notwendigkeit besteht, b) die neue Therapie begründbar ist und c) Vorversuche erfolgversprechend sind (56). Diese Prämissen sind für die Hämooperation gegeben. Die Hämooperation unterstützt eine wichtige Teilfunktion der Leber, nämlich die Entgiftung (58). Da die Gesamtüberlebensrate des Leberversagens trotz moderner Hilfsmittel bisher 20 % nicht übersteigt (16,113,150), ist der Einsatz neuer, erfolgversprechender Therapieverfahren notwendig (62).

Die ersten Erfolge der Hämoperfusion bei akutem Leberversagen sind bemerkenswert. Kontrollierte Studien an einer großen Patientenzahl müßten die Effektivität beweisen (113), eine für das akute Leberversagen schwer zu erfüllende Forderung.

Die Indikation der Hämoperfusion bei exogenem Leberkoma ist vorerst eng zu stellen. Wie die ersten Erfahrungen im Rahmen unserer Untersuchung zeigen, ist ein zeitlich begrenzter Erfolg nur bei akutem dystrophischen Schub einer bisher kompensierten Zirrhose zu erwarten. Eine große, regeneratknotenreiche Leber bietet günstigere Voraussetzungen. Die Besserung des Komas nach Oesophagusvarizenblutung ist von Rezidivblutungen bedroht und in der Regel infolge haemorrhagischen Schocks mit Nierenversagen zum Scheitern verurteilt. Hier wird nur die schnelle und dauerhafte chirurgische Beherrschung der Blutung (81), vielleicht in Kombination mit Hämoperfusion, helfen können. Das Endstadium einer dekompensierten Leberzirrhose ist keine Indikation zur Hämoperfusion.

Der Einsatz bei exogenen Vergiftungen ist sehr erfolgversprechend, besonders bei Substanzen, welche mit forcierter Diurese und Dialyse unzureichend eliminiert werden (37,39,45,53,71,77,82,73,110, 134,152,172,173).

Zusammenfassung

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen anhand von Toxizitätsprüfungen zeigen, daß es möglich ist, mit Hilfe der Hämoperfusion durch acrylpolymerbeschichtete Holzkohle eine für Mäuse letale Dosis von Knollenblätterpilzgift (Gesamtextrakt) rasch aus wässriger und aus Plasmaproteinlösung zu entfernen. Bereits nach 4 Minuten Perfusion war die Toxizität eines Pilzextraktes in wässriger Lösung soweit reduziert, daß eine Substratmenge, die der 5-fachen LD₉₉ entsprach, ohne Krankheitszeichen vertragen wurde. Nach 4 Stunden rezirkulierender Perfusion von Knollenblätterpilzextrakt in Plasmaproteinlösung lag der Gehalt an Giftstoff unter 1 % . Eine der LD₇₀ entsprechende Dosis wurde von allen Tieren überlebt.

Bei drei Patienten mit akutem Leberversagen infolge Knollenblätterpilzgenusses wurde erstmals frühzeitig schon im Leberkoma-Stadium II eine Behandlung mit Kohle-Hämoperfusion durchgeführt. Zwei Patienten überlebten die auf Grund klinischer Erfahrung letale Pilzvergiftung.

Bisher wurden 45 Fälle von akutem Leberversagen infolge Virushepatitis oder infolge Arzneistoffen publiziert, die mit Hämoperfusion behandelt wurden. Es überlebten 20 Patienten.

Der Erfolg der Hämoperfusion wird auf die große Entgiftungskapazität der Holzkohle zurückgeführt. Es werden besonders sog. mittelmolekulare Substanzen (Molekulargewicht 200 - 2000) bevorzugt aus dem Blut eliminiert.

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen weisen erstmals nach, daß auch Hormone dieser Größenordnung während der Hämoperfusion aus dem Blut entfernt werden. Die initiale Clearance der Kohle betrug für Aldosteron, Trijodthyronin, Thyroxin 140 - 150 ml/min, für Cortisol und Insulin 75 - 100 ml/min.

Die Clearance für Cholesterin, Neutralfett, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Glukose lag zwischen 70 - 160 ml/min. Gesamteiweiß, Albumin und Elektrolyte wurden nur gering aus dem Blut entfernt.

Der erhebliche Anstieg der Serumeisen-Konzentration und der β -Hydroxybutyratdehydrogenase-Aktivität wies auf eine Hämolyse während der Hämoperfusion hin.

Entsprechende Untersuchungen bei 12 Patienten, die einer Hämoperfusions-Behandlung unterzogen wurden, bestätigten im wesentlichen die experimentellen Ergebnisse.

Eine weitere Untersuchung galt der Beantwortung der Frage, ob der Verlauf auch des exogenen Leberkomas durch Hämoperfusion günstig zu beeinflussen ist, und ob auf Grund der experimentellen Befunde mit schädlichen Nebenwirkungen der Hämoperfusion auf den Krankheitsverlauf zu rechnen ist. Es wurden zusätzlich Ammoniak, alpha-Aminostickstoff, alpha-Ketoglutarat und β -Ketosäuren im Plasma bzw. im Serum der Patienten untersucht.

Bilirubin und Ammoniak wurden nur wenig aus dem Serum bzw. aus dem Plasma eliminiert. Die pathologisch veränderten Konzentrationen von alpha-Aminostickstoff, alpha-Ketoglutarat und β -Ketosäuren besserten sich unter der Hämoperfusionsbehandlung nicht.

Dennoch wurden bei 7 von 9 Patienten im Leberkoma ein

Aufklaren des Bewußtseins und eine "Normalisierung" des Elektroencephalogramms registriert.

Schwerwiegende Störungen der Insulin- und Blutzuckerregulation wurden nicht beobachtet. Im Gegensatz zu den Plasma-Cortisolspiegeln waren die Konzentrationen von Aldosteron und der Schilddrüsenhormone im exogenen Leberkoma zum Teil extrem erniedrigt. Während der Hämo-perfusionen fielen diese Hormonspiegel bei einigen Patienten auf nicht meßbare Werte ab.

Mögliche Nebenwirkungen auf den Krankheitsverlauf auf Grund dieser Beobachtungen werden diskutiert.

Abschließend werden die Indikationen der Hämo-perfusion anhand der Literatur und der eigenen Ergebnisse erörtert.

Bei exogenem Leberkoma ist ein zeitlich begrenzter Erfolg nur bei einem akuten dystrophischen Schub einer bisher kompensierten Zirrhose zu erwarten.

Die Besserung des Komas nach Oesophagusvarizenblutung ist von Rezidivblutungen bedroht und in der Regel infolge hämorrhagischen Schocks mit akutem Nierenversagen letztlich zum Scheitern verurteilt.

Hier wird nur die schnelle chirurgische Beherrschung der Blutung helfen, anschließend kann die Hämo-perfusion indiziert sein. Das Endstadium einer dekompenzierten Leberzirrhose ist keine Indikation zur Hämo-perfusion.

6. Literaturverzeichnis

1. Abouna, G.M., J.R.Kirley, C.J.Hull, T.Ashcroft, D.N.S.Kerr: Treatment of hepatic coma by extracorporeal pig-liver perfusion. *Lancet* I(1969) 64
2. Abouna, G.M., T.Gilchrist, J.E.Pettit, N.D.Boyd, J.K.Todd, J.M.Courtesy, R.Maini: Haemoperfusion with activated charcoal in treatment of experimental acute hepatic failure. In: R.Williams, I.M.Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
3. Adler, O.: Die Behandlung innerer Krankheiten mit Tierkohle. *Wien.klin.Wschr.* 25(1912) 788
4. Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. I. Adsorption power of charcoal from aqueous solutions. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 2(1946) 69
5. Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. II. The effect of pH on the adsorption by charcoal from aqueous solutions. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 3(1947) 199
6. Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. III. Adsorption from gastrointestinal contents. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 4 (1948) 275
7. Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. IV. Adsorption of allylpropyl (allyl-isopropylbarbituric acid) in vivo. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 4(1948) 379
8. Andrade, J.D., K.Kunitomo, R.van Wageningen, B.Kastagiv, G.Gongh, W.J.Kolff: Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 17(1971) 222: Coated adsorbents for direct blood perfusion: Hema-activated carbon.
9. Andrade, J.D., R.van Wageningen, C.Chen, M.Ghavamian, J.Volder, R.Kirkham, W.J.Kolff: Coated adsorbents for direct blood perfusion II. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.* 18(1972) 473
10. Babb, A.L., P.C.Farell, D.A.Uvelli, B.H.Scribner: Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. *Trans. Amer. Soc. Artif. Org.* 18(1972) 98
11. Barakat, T., I.W.MacPhee: Bilirubin and alkaline phosphatase clearance from blood-plasma by perfusion through activated carbon. *Brit. J. Surg.* 58(1971) 355
12. Bari, Z.: Wertbestimmung der Medizinalkohle und einiger Kohlepräparate. *Pharm. Teitg.* 78(1933) 284
13. Barr, R.W., S.C.Sommers: Endocrine abnormalities accompanying hepatic cirrhosis and hepatoma. *J. Clin. Endocrinol.* 17(1957) 1017

14. Bartels, O., M. Grumeth, U. Daniel, Th. Haas, G. Krämer, F. Tympner: Frühzeitige Kohle-Hämoperfusion bei Knollenblätterpilzvergiftung. Dtsch.med.Wschr. 48 (1975) 2509
15. Becker, K.: Die Prognose von Zirrhosen. In: L. Wannagat: Chronische Hepatitis-Zirrhosen. Thieme, Stuttgart 1974
16. Benhamon, J.P., B. Rueff, C. Sicot: Severe hepatic failure: A critical study of current therapy. In: F. Orlandi, A.M. Jerequel (Ed.): Liver and drugs. Academic Press, London-New York 1972
17. Bergmeyer, H.G.: Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim 1974
18. Bertraud, M.: Zit.nach J.ped. 63(1963)306
19. Blaney, T.C., C. Lindan, R.E. Sparks: Adsorption: A step toward a wearable artificial kidney. Trans.Amer.Soc. Artif.Int.Org. 12(1966) 7
20. Blume, U., D. Helmstaedt, G. Sybrecht, C. Baldamus, P. Sußmann, U. Heyer, E. Schmidt, F.W. Schmidt: Hämoperfusions-Therapie des akuten Lebersversagens. Dtsch.med. Wschr. 14(1976)559
21. Block, S.S., R.L. Stephens, W.A. Murill: Zit.nach Tyler, V.E., R.G. Benedict, L.R. Brady, J.E. Robbers: Occurrence of amanita toxins in American collections of deadly amanitas. J.Pharm.Sci. 55(1966) 590-593
22. Böttcher, W.: (Leiter der Zentralstelle für Pilzverwertung und Pilzforschung, München), persönl. Mitteilung 1975
23. Bosmann, S.C.W., S.J. Saunders, J. Terblanche, G.G. Harrison, C.N. Barnard: Cross-circulation between man and baboon. Lancet 1968/583
24. Braverman, L.E., S.H. Robinson: Coexistence of cirrhosis, myxedema and fatal coma. Report of case. Arch.Intern.Med. 107(1961) 375
25. Brunner, G., D. Jaworek: A new approach towards an extra-corporal management of liver failure: The use of detoxifying enzymes bound to artificial membranes. 5. Weltkongreß Gastroent. MexikoCity 1974
26. Cessi, C., L. Fiume: Increased toxicity of alpha-amanitin when bound to protein. Toxicon 6 (1969) 309
27. Chalmers, Th.C.: Pathogenesis and treatment of hepatic failure. New Engl.J.Med. 263 (1960) 77
28. Chang, T.M.S., A. Pont, L.J. Johnson, N. Malave: Response to intermittend extracorporeal perfusion through shunts containing semipermeable microcapsules. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 14(1968)163
29. Chang, T.S.M., A. Gonda, J.H. Dirks, N. Malave: Removal of endogeneous toxins by microencapsulated adsorbent. Canad.J.Physiol.Pharmacol. 47(1969) 1043

30. Chang, T.M.S., N.Malave: The development and first clinical use of semipermeable microcapsules as a compact artificial kidney. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 16(1970) 141
31. Chang, T.M.S., A.Gonda, J.H.Dirks, N.Malave: Clinical evaluation of chronic, intermittent, and short term hemoperfusions in patients with chronic renal failure using semipermeable microcapsules (artificial cells) formed from membrane-coated activated charcoal. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 17(1971) 246
32. Chang, T.M.S.: Artificial Cells. Springfield, Illinois 1972
33. Chang, T.M.S., A.Gonda, J.H.Dirks, J.F.Coffey, T.Lee-Burns: ACAC-microcapsule artificial kidney for the long term and short term management of eleven patients with chronic renal failure. Trans.Amer.Soc.Artif. Int.Org. 18(1972) 465
34. Chang, T.M.S.: Haemoperfusion over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. Lancet/1972, 1371
35. Chang, T.M.S.: Microcapsule artificial kidney and medium weight molecules. Proc.Europ.Dialysis Transplant. Ass. 9(1972) 568
36. Chang, T.M.S.: Biomedical applications of artificial cells. Biomed.Engineer. 1973, 334
37. Chang, T.M.S., J.F.Coffey, P.Barré, A.Gonda, J.H.Dirks, M.Ley, C.Lister: Microcapsule artificial kidney: Treatment of patients with acute drug intoxication. C.M.A.Journal 108(1973) 429
38. Chang, T.M.S., M.Migchelsen: Characterization of possible "toxic" metabolites in uremia and hepatic coma based on the clearance spectrum for larger molecules by the ACAC microcapsule artificial kidney. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 19(1973) 314
39. Chang, T.M.S., J.P.Coffey, C.Lister, E.Taroy, A.Stark: Methaqualone, methylprylon, and glutethimide clearance by the ACAC microcapsule artificial kidney: In vitro and in patients with acute intoxication. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 19(1973) 87
40. Chang, T.M.S.: Experience with the treatment of acute liver failure patients by haemoperfusion over biocompatible microencapsulated (coated) charcoal. In: R.Williams, I.M.Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge 1975
41. Chang, T.M.S., P.W.H.Tung, A.Stark, M.Migchelsen: ACAC microcapsule artificial kidney for the removal of "middle molecules" and uremic symptoms. Abstracts Amer.Soc.Artif.Int.Org. 1974, 12.
42. Colombi, A., H.Thölen, G.Engelhardt, F.Duckert, J.Hecht, F.Koller: Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis. Schweiz.med. Wschr. 97(1967) 1716

43. Conn,H.O.: Ammonia tolerance in liver disease.
J.Lab.clin.Med. 55(1960)855
44. Conn,H.O.: A rational programm for the management of
hepatic coma. Gastroenterology 57 (1969) 715
45. Corby,D.G.,R.H.Fisher,W.J.Decker: Re-evaluation of the use
of activated charcoal in the treatment of acute
poisonning. Ped.clin.North Amer. 17(1970) 545
46. Daunic and Seycheron:Le charbon animal on vegetal,antidote
général populaire.Compte rend.Paris 2(1902)273.
Zit.nach A.H.Andersen,Acta Pharmacol.Toxicol.
2(1946)69
47. Davis,T.A.,R.L.Peters,A.G.Redeker,T.B.Reynolds:Appraisal
of the mortality in acute fulminant viral hepatitis.
New Engl.J.Med. 278 (1968) 1248
48. Davis,T.A.,D.R.Cowsar,S.D.Harrison,A.C.Tanguary:
Activated carbon fibers for hemoperfusion.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 20(1974) 353
49. Decker,W.J.,H.F.Combs,D.G.Corby: Adsorption of drugs and
poisons by activated charcoal.Toxicol.appl.
Pharmacol. 13(1968) 454
50. Decker,W.J.,H.F.Combs,J.J.Treuting,R.J.Banez:Dialysis
of drugs against activated charcoal. Toxicol.
appl.Pharmacol. 18(1971) 573
51. Dedrick,R.L.,P.Vantoch,E.A.Gombos,R.Moore: Kinetics of
activated carbon kidney. Trans.Amer.Soc.Artif.Org.
13(1967) 236
52. Demling,L.:Pathologie und Klinik der portalen Hypertension
einschließlich der Indikation zur Shunt-Operation.
In:L.Wannagat:Leber und Milz. Thieme,Stuttgart 1967
53. De Myttenaere,M.H.,J.F.Maber,G.E.Schreiner: Haemoperfusion
through a charcoal column for glutethimide poisoning.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Org. 13(1967) 190
54. Diem,K.,C.Lentner(Redaktion):Documenta Geigy,Wissenschaftl.
Tabellen. 7.Aufl.,Thieme Stuttgart 1975
55. Dunea,G.,W.Kolff: Clinical experience with the Yatizidis
charcoal artificial kidney.Trans.Amer.Soc.Artif.
Int.Org. 11(1965) 178
56. Editorial: Treatment of fulminating hepatitis. New Engl.
J.Med. 274(1966) 517
57. Eisenburg,J.: Leberzirrhose.Untersuchungen über die
Prognose der Leberzirrhose mit besonderer Berück-
sichtigung der Indikation zur Lebertransplantation.
Fortschr.Med.87(1969)931
58. Estler,C.J.: Die Rolle der Leber im Vergiftungsgeschehen.
In: H.P.Tombergs: Poison Control - Entgiftungs-
probleme.Steinkopff Verlag,Darmstadt 1974
59. Faulstich,H.,K.Fauser:Untersuchungen zur Frage der Hämö-
dialyse bei Knollenblätterpilzvergiftung.
Dtsch.med.Wschr. 98(1973) 2258

60. Fauser, K., H. Faulstich: Beobachtungen zur Therapie der Knollenblätterpilzvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 98(1973) 2259
61. Fenimore, J., G.D. Munro: Design and development of the Smith and Nephew Column. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
62. Fischer, M., W. Erhardt, P. Krueger, P. Maurer, M. Stock, L. Stötter: Neue Behandlungsmöglichkeiten des terminalen Leberkomas. Med. Klin. 69(1974) 975
63. Fischer, J.: Hepatic coma in cirrhosis, portal hypertension and following portocaval shunt. Arch. Surg. 108 (1974) 325
64. Fiume, L., V. Marinozzi, F. Nardi: The effects of amanitin poisoning on mouse kidney. Brit. J. exp. Path. 50(1969) 270
65. Fiume, L., M. Derenzini, V. Marinozzi, F. Petazzi, A. Testoni: Pathogenesis of gastrointestinal symptomatology during poisoning by Amanita phalloides. Experientia 29(1973) 1520
66. Floersheim, G.L.: Neue Gesichtspunkte zur Therapie von Vergiftungen durch den grünen Knollenblätterpilz. Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 901
67. Fortner, J.G., D.W. Kinne, M.H. Shin, W.S. Howland, D.K. Kim, E.D. Castro, S.D.J. Jeh, R.S. Benua, S. Krumins: Clinical liver heterotopic (auxiliary) transplantation. Surgery 5 (1973) 739
68. Garrod, A.B.: On purified animal charcoal as an antidote by all vegetable and some mineral poisons. Tr. M. Soc. London 1(1846) 195. Zit. nach: J. Ped. 63 (1963) 306
69. Gaultier, M., F. Dandy: L'intoxication phalloïdienne. Connaissances actuelles cliniques pathogéniques et thérapeutiques. J. Europ. Tox. 4/5 (1973) 240
70. Gazzard, B.G., M.J. Weston, I.M. Murray-Lyon, H. Flax, C.O. Record, B. Portmann, P.G. Langley, E.H. Dunlop, P.J. Mellon, U.B. Ward, R. Williams: Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. Lancet 1974/ 1301
71. Gazzard, B.G., P.G. Langley, M.J. Weston, E.H. Dunlop, R. Williams: Polymer coating of activated charcoal and its effects on biocompatibility and paracetamol binding. Clin. Scien. Mol. Med. 47(1974) 97-104
72. Gazzard, B.G., M.J. Weston, I.M. Murray-Lyon, C.O. Record, R. Williams: Experience at King's College Hospital with charcoal haemoperfusion. Overall results in 37 patients. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975

73. Gazzard, B.G., R.A. Willson, M.J. Weston, B.F.H. Thompson, R. Williams: Charcoal haemoperfusion for paracetamol overdose. Brit. J. Clin. Pharmac. 1(1974)271
74. Gerok, W.: Aminosäurestoffwechsel bei Leberinsuffizienz. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75(1969)33
75. Gilchrist, T., E. Jonsson, A.M. Martin, E. Nander, A. Jameron, J.M. Courtney: Development of the strathclyde haemoperfusion system. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
76. Ginn, H.E.: Middle molecules in uremia. ASAIO workshop on dialysis and transplantation. 1(1972)68
77. Grabensee, B., Th. Königshausen, E. Schnurr: Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen durch extrakorporale Hämo-perfusion. Dtsch. med. Wschr. 5 (1976) 158
78. Groak, E., L. Racz, J. Erdes: Über die Adsorptionstherapie der akuten Vergiftungen. Ztschr. ges. Exper. Med. 79(1931) 199
79. Hagstram, K.E., L.E. Larsson, H. Thysell: Experimental studies on charcoal hemoperfusion in phenobarbital intoxication and uremia including histopathologic findings. Acta med. Scand. 180(1966) 593
80. Hassler, J.W.: Active carbon. Brooklyn 1951, Chemical Publishing Company.
81. Hegemann, G., R. Decker, E. Mühe: Die Indikation zur Shunt-operation bei portaler Hypertension. In: L. Wannagat (Ed.): Chronische Hepatitis-Zirrhose. Thieme, Stuttgart 1974
82. Hennemann, H., R. Naujoks, W. Gattenlöhner, A. Röckel, G. Kaßler, W. Reiners, A. Heidland: Hämo-perfusion bei Schlafmittelvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 5(1976) 155
83. Herbert, V., K.S. Lau, Ch. W. Gottlieb, St. J. Bleicher: Coated charcoal immunoassay of insulin. J. Lab. Clin. Med. 25(1965) 1375
84. Hillenbrandt, P., S.P. Parbhoo, A. Jechychowski, S. Sherlock: Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. Scand. J. Gastroent. Suppl. 19(1973) 133
85. Hoffmann, H., M. Wenbauer: Die medizinische Kohle und die Unterschiede der Adsorptionsfähigkeit verschiedener Kohlenpräparate. Pharmacie 3(1948) 529
86. Hoffmann, A.S., G. Selmer, C. Harris, W.G. Kraft: Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 18(1972)10
- Hollander, D., J.C. Meek, R.T. Manning: Determination of free thyroxine in serum of patients with cirrhosis of the liver. New Engl. J. Med. 276(1967)900

88. Holm, E.: Ammoniak und hepatische Encephalopathie.
Gustav Fischer, Stuttgart 1975
89. Holt, L.E., P.H. Holz: J. Ped. 63(1963)306: The black bottle.
90. Horst, F.: Vergleichende Untersuchungen über das Adsorptionsvermögen verschiedener Kohlesorten.
Biochem. Zeitschr. 113 (1921) 99
91. Inada, M., K. Sterling: Thyroxine turnover and transport in Laennec's cirrhosis of the liver. J. clin. Invest. 46 (1967) 1275
92. Jaffe, B.M., H.R. Behrmann: Methods of hormone radioimmunoassay. Academic Press, New York-London 1974
93. Keynes, W.M.: Haemodialysis in the treatment of liver failure. Lancet II(1968) 1236
94. Kimoto, S.: The artificial liver. Experiments and clinical application. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 5(1959) 102
95. Koczorek, K.R. et al.: Postoperative Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, Symposium, Karlsruhe 1967. Zit. nach Thölen, H. (1967) .
96. Kommorell, B.: Ätiologie und Klinik der Leberzirrhose. In: L. Wannagat (Ed.): Chronische Hepatitis-Zirrhosen. Thieme, Stuttgart 1974
97. Krück, F.: Aldosteronhaushalt im Schock. In: W. Zimmermann, I. Staib (Ed.): Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie. Schattauer, Stuttgart-New York 1970
98. Kühn, H.A.: Konservative Therapie der Komplikationen bei Leberzirrhose. In: L. Wannagat (Ed.): Chronische Hepatitis-Zirrhosen. Thieme, Stuttgart 1974
99. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Heidelberg-Berlin-New York 1971
100. Langley, P.G., J. Fennimore, G.D. Munroe, M.E. Hodgson: Design and development of the Smith and Nephew column. The effect of coating on adsorption. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
101. Lau, K.S., C. Gottlieb, L.R. Wassermann, V. Herbert: Measurement of serum vitamin B₁₂ level using radioisotope dilution and coated charcoal. Blood 26(1965) 202
102. Lepore, M.J., A. Martel: Plasmaphoresis with plasma exchange in hepatic coma. Ann. intern. Med. 72(1970) 165
103. Litchfield, J.T., F. Wilcoxon: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96(1949) 99
104. Lichtwitz, L.: Die Bedeutung der Adsorption für die Therapie. Therapie der Gegenwart 1908, 542.

105. Lommer, D., G. Düsterdieck, J. Jahnecke, P. Vecsci, H. P. Wolff: Sekretion, Plasmakonzentration, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Aldosteron bei Gesunden und Kranken. Klin. Wschr. 46(1968) 741
106. Lucas, G. W. H., V. E. Henderson: The value of medicinal charcoal(carbo medicinals) in medicine. Canad. M. A. J. 29(1933) 22
107. Machbert, G., I. Wiesmeier: Nachweis von Pilzvergiftungen durch Anreicherung der Pilzsporen aus Mageninhalt und Stuhl. Z. Rechtsmed. 68(1971) 115
108. Mann, M., W. Siegenthaler: Aldosteronstoffwechsel und Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 42(1964) 885
109. Martin, L.: Etude sur le charbon animal, Thèse, Montpellier, 1886. Zit. nach J. Ped. 63(1963) 306
110. Medd, R. K., B. Widdop, R. A. Braithwaite, A. J. Rees, R. Goulding: Comparison of hemoperfusions and haemodialysis in the therapy of barbiturate intoxication in dogs. Arch. Toxicol. 31(1973) 163
111. Meili, B. O., P. G. Frick, P. W. Straub: Coagulation changes during massive hepatic necrosis due to Amanita phalloides poisoning. Helv. med. Acta 35(1969) 304
112. Meng, W.: Schilddrüsenerkrankungen. Gustav Fischer, Stuttgart 1974
113. Mosley, I. W.: The role of controlled trials in evaluating therapy for acute hepatic failure. In: R. Williams, I. M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
114. Müller, G., H. J. Spech, G. Wellhöfer, H. Wernke, S. F. Wilkinson, M. Bernardi: Untersuchungen zum Hyperaldosteronismus bei akuter Virus-Hepatitis, Leberzirrhose und fulminantem Leberversagen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1976
115. Müting, D.: Eiweißstoffwechsel und Entgiftung bei Leberinsuffizienz. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1969
116. Müting, D.: Pathogenese und Klinik der globalen Leberinsuffizienz. In: D. Müting, R. Fischer (Ed.): Aktuelle Probleme der Pathogenese und Therapie der Leberinsuffizienz. Banaschewski, München-Gräfelfing 1973
117. Murray-Lyon, I. M., B. Portmann, B. G. Gazzard, R. Williams: Analysis of the causes of death in the treatment failures. In: R. Williams, I. M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge, 1975
118. Nealon, T. F. jr., N. Ching: An extracorporeal device to lower blood ammonia levels in hepatic coma. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 8(1962) 226
119. Peterson, R. E.: Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease. J. Clin. Invest. 39(1960) 320

120. Picchioni, A.L., L.Ching, H.L.Verhulst, B.Dieterle:
Activated charcoal as "universal antidote"
as an antidote for poisoning. *Toxicol.appl.
Pharmacol.* 8(1966) 447
121. Plotz, P.H., P.D.Berk, B.F.Schwarschmidt, J.K.Gordon,
J.Vergalla: Removing bilirubin and other
albumin-bound substances from plasma and
blood with albumin-conjugated agarose beads.
J.Clin.Invest. 53(1974) 778
122. Powell, W.J., G.Klatskin: Duration of survival in patients
with Laennec's Cirrhosis. *Amer.J.Med.* 44(1968) 406
123. Prytz, H., K.Sloth: Hepatic coma in cirrhosis of the
liver. *Scand.J.Gastroent.* 8(1973) 229
124. Rakusin, M.A.: Zur Frage der aktivierten Holzkohle als
Universalgegendgift. *Münch.med.Wschr.* 72(1925) 933
125. Raud, B.H.: On animal charcoal as an antidote.
M.Examiner 4(1848) 528, *Zit.nach J.Ped.* 63(1963) 306
126. Reed, C., M.F.Driggs, C.C.Foote: Acute barbiturate intoxi-
cation. A study of 300 cases based on a physio-
logic system of classification of the severity
of the intoxication. *Ann.intern.Med.* 37(1952) 290
127. Richterich, R.: *Klinische Chemie.* S.Karger, Basel 1971
128. Rick, W.: *Klinische Chemie und Mikroskopie.* Springer,
Berlin-Heidelberg-New York 1974
129. Ritchie, H.D., D.M.Davies, J.M.Godfrey, P.Fan, R.G.S.Johns,
J.Perrin: Extracorporeal methods of reducing
high blood ammonia levels. *Gut* 3 (1962) 172
130. Robert, D., B.Caillat, P.Palicot, J.Motin, J.F.Bolot:
Les facteurs du pronostic de l'insuffisance
hépatique aiguë grave. *La nouvelle Presse méd.*
1974/1207
131. Röckel, A., G.Schmid, P.Rupp, J.Kult, H.Hennemann,
A.Heidland: Hämoperfusion mit Aktivkohle und
Ionenaustauscher bei phalloidin-vergifteten
Ratten. *Dtsch.med.Wschr.* 11(1976) 418
132. Rosenbaum, J.L., E.Ronquillo, S.N.Argyres: Column hemo-
perfusion and hemodialysis techniques to
treat barbiturate intoxication in dogs.
J.Albert Einstein Med.Center 16(1968) 67
133. Rosenbaum, J.L., E.Ronquillo, S.N.Argyres: Siehe (132).
134. Rosenbaum, J.L., E.Ronquillo, S.N.Argyres: Siehe (132).
135. Rosenbaum, J.L.: The use of resin hemoperfusion in
the treatment of acute drug intoxication.
Clin.Toxicol. 5(1972) 331
136. Schechter, D.C., T.F.Nealon, J.H.Gibbon: A simple
extracorporeal device for reducing elevated
blood ammonia levels. A preliminary report.
Surgery 44(1958) 892

137. Schleifer, D., K. Krämer, U. Stöhr, M. Grohs, E. Voßköhler:
Experimentelle Untersuchungen mit einer
"Künstlichen Leber". In: M. Imler, I. Szam (Ed.):
Neue Erkenntnisse zum Ammoniakstoffwechsel.
Witzstrock, Baden-Baden/Brüssel 1974
138. Schwemmle, K.: Heterologe Schweineleberperfusion.
Habilitationsschrift, Erlangen 1971
139. Schwietzer, C.H.: Pilze und Pilzvergiftungen.
Münch.med.Wschr. 23(1970)1085
140. Seeger, R.: Nachweis, Isolierung und Charakterisierung
von Phallolysin, einem toxischen, hämolytisch
wirkenden Protein aus *Amanita phalloides*.
Habilitationsschrift, Würzburg 1972
141. Seeger, R.: Persönliche Mitteilung (1976)
142. Sen, P.K., R.A. Bhalariao, G.P. Parulkar, A.B. Samsi, B.K. Shan,
S.G. Kinare: Use of isolated perfused cadaveric
liver in the management of hepatic failure.
Surgery 59(1966)774
143. Sherlock, S.: Carbohydrate changes in liver disease.
Amer.J.clin.Nutr. 23(1970)462
144. Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system.
Blackwell Scientific Publications, Oxford-
London-Edinburgh-Melbourne 1975
145. Starkenstein, E.: Über die therapeutische Verwendung der
Tierkohle. Münch.med.Wschr. 62(1915)27
146. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Bevölkerung und
Kultur (Gesundheitswesen 1971). Kohlhammer,
Mainz 1973
147. Swift, J.E., W.R. Ghent, I.T. Beck: Direct transhepatic
cross-circulation in hepatic coma in man.
Canad.M.A.J. 97(1967)1435
148. Thölen, H., R. Fröhlich, F. Huber, M.A. Massini: Früh-
zeitige Hämodialyse bei Vergiftungen mit
Amanita phalloides. Dtsch.med.Wschr. 90(1965)
1364
149. Thölen, H.: Hirnödem: Eine Todesursache beim endogenen
Leberkoma. Klin.Wschr. 50(1972) 296
150. Trey, C.: The fulminant hepatic failure surveillance
study. Brief review of the effects of presumed
etiology and age survival. Canad.M.A.J. 106
(1972) 525
151. Ufer, Ch., W. Dölle, G.A. Martini: Überlebensdauer und
Prognose bei Kranken mit Leberkoma.
Internist 7(1966)43
152. Vale, J.A., A.J. Rees, B. Widdop, R. Goulding: Use of
charcoal hemoperfusion in the management of
severely poisoned patients. Brit.med.J.
1(1975) 5

153. Ware, A.J., A.N. D'Agostino, B. Combes: Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 61(1971)877
154. Watson, P.A., J.C. Kolthammer, N.J. Western, R. Warren: Design and development of the Smith and Nephew Column. Safety Evaluation. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge 1975
155. Wernze, H.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei parenchymatösen Lebererkrankungen. *Internist* 17(1976)136
156. Weston, M.J., B.G. Gazzard, H. Flax, R. Williams: Charcoal and resin hemoperfusion in dogs with acute hepatic failure. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge 1975
157. Weston, M.J., B.G. Gazzard, B.H. Buxton, J. Winch, A.L. Machado, H. Flax, R. Williams: Effects of haemoperfusion through charcoal or XAD-2 resin on an animal model of fulminant liver failure. *Gut* 15(1975) 482
158. White, L.P., E.A. Phear, W.H.J. Summerskill, S. Sherlock: Ammonium tolerance in liver disease. Observations based on catheterization of the hepatic veins. *J.clin. Invest.* 34(1955) 158
159. White, F.N., E.M. Gold, D.L. Vaughn: Renin-aldosterone system in endotoxin shock in the dog. *Amer.J. Physiol.* 212(1967) 1195
160. Wiechowski, W.: Pharmakologische Studien über Adsorption. *Fortschr. Med.* 28(1910)400
161. Wieland, O., H.E. Fischer, M. Reiter: Über den Wirkungsmechanismus des Knollenblätterpilzgiftes alpha-Amanitin. *Arch. exp. Path. Phamakol.* 215(1952)75
162. Wieland, Th., K. Mannes: Über die Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes. *Angew. Chem.* 69(1957)389
163. Wieland, Th.: The toxic peptides of *Amanita phalloides*. *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 25(1967)214
164. Wieland, Th.: Struktur und Wirkung der Amatoxine. *Naturwissenschaft* 59(1972)225
165. Williams, R.: Problems of fulminant hepatic failure. *Brit. med. Bull.* 28(1972) 114
166. Williams, R.: The need for artificial liver support. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman, London-Tonbridge 1975
167. Willson, R.A., K.H. Webster, A.F. Hofmann, W.H.J. Summerskill: Toward an artificial liver: In vitro removal of unbound and protein-bound plasma compounds related to hepatic failure. *Gastroenterology* 62(1972) 1191

168. Willson, R.A., R.P.H. Thompson, J. Winch, R. Williams:
Rapid removal of paracetamol by haemoperfusion through coated charcoal. *Lancet* I/1973, 77.
169. Willson, R.A., A.F. Hofmann, G.G.R. Kuster: Toward an artificial liver: Removal of choleretic anions from dogs with biliary obstruction by hemoperfusion through charged and uncharged resins. *Gastroenterology* 66(1974)95
170. Willson, R.A.: Resins as adsorbents including experimental studies in dogs with obstructive jaundice. In: R. Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): *Artificial liver support*. Pitman, London-Tonbridge 1975
171. Woodbury, D.M., A. Koch: Effects of aldosterone and deoxycorticosterone in tissue electrolytes. *Proc. Soc. exp. Biol.* 94(1957)720
172. Yatzidis, H.: A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. Its use as an effective artificial kidney. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass.* 1(1964) 83
173. Yatzidis, H., D. Oreopoulos, D. Triantaphyllidis, S. Vondiclari, N. Tsaparas, C. Garras, A. Staroulaki: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* II/1965, 216.

- - - - -

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990